



**EUROPAPARLAMENTETS OCH RÅDETS DIREKTIV 2001/82/
EG**

av den 6 november 2001

**om upprättande av gemenskapsregler för veterinärmedicinska
läkemedel**

EUROPAPARLAMENTET OCH EUROPEISKA UNIONENS RÅD HAR
ANTAGIT DETTA DIREKTIV

med beaktande av Fördraget om upprättandet av Europeiska gemenskapen, särskilt artikel 95 i detta,

med beaktande av kommissionens förslag,

med beaktande av Ekonomiska och sociala kommitténs yttrande ⁽¹⁾,

i enlighet med förfarandet i artikel 251 i fördraget ⁽²⁾, och

av följande skäl:

- (1) Rådets direktiv 81/851/EEG av den 28 september 1981 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om veterinärmedicinska läkemedel ⁽³⁾, rådets direktiv 81/852/EEG av den 28 september 1981 om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om analytiska, farmakologiska, toxikologiska och kliniska normer och prövningsplaner för prövning av veterinärmedicinska läkemedel ⁽⁴⁾, rådets direktiv 90/677/EEG av den 13 december 1990 som utvidgar räckvidden av direktivet 81/851/EEG om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om veterinärmedicinska läkemedel och fastställer ytterligare bestämmelser om immunologiska veterinärmedicinska läkemedel ⁽⁵⁾, rådets direktiv 92/74/EEG av den 22 september 1992 om utökad räckvidd för direktiv 81/851/EEG om tillnärmning av medlemsstaternas lagstiftning om veterinärmedicinska läkemedel och fastställande av ytterligare bestämmelser som rör homeopatika avsedda för djur ⁽⁶⁾ har undergått flera och omfattande ändringar. För att skapa klarhet och av rationella skäl bör därför en kodifiering företas av nämnda direktiv genom att sammanföra dem till en enda text.
- (2) Det främsta syftet med alla föreskrifter som reglerar tillverkningen och distributionen av veterinärmedicinska läkemedel måste vara att värna om folkhälsan.
- (3) Härvid gäller dock att detta syfte måste uppnås genom medel som inte hindrar utvecklingen av industri och handel med läkemedel inom gemenskapen.
- (4) Bland de medlemsstater som redan har vissa bestämmelser som fastställts genom lagar eller andra författningar och som rör veterinärmedicinska läkemedel finns viktiga principiella skillnader. Detta leder till att handeln med läkemedel inom gemenskapen hindras och påverkar därigenom direkt etableringen av den inre marknadens funktion.
- (5) Sådana hinder måste följaktligen avlägsnas, något som nödvändiggör en tillnärmning av de relevanta bestämmelserna.
- (6) Av hänsyn till folkhälsan och de veterinärmedicinska läkemedelns rörlighet är det nödvändigt för de ansvariga myndigheterna att i fråga om godkända veterinärmedicinska läkemedel ha tillgång till all relevant information i form av

⁽¹⁾ EGT C 75, 15.3.2000, s. 11.

⁽²⁾ Europaparlamentets yttrande av den 3 juli 2000 (ännu ej offentliggjort i EGT) och rådets beslut av den 27 september 2001.

⁽³⁾ EGT L 317, 6.11.1981, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 2000/37/EG (EGT L 139, 10.6.2000, s. 25).

⁽⁴⁾ EGT L 317, 6.11.1981, s. 16. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 1999/104/EG (EGT L 3, 6.1.2000, s. 18).

⁽⁵⁾ EGT L 373, 31.12.1990, s. 26.

⁽⁶⁾ EGT L 297, 13.10.1992, s. 12.

▼B

godkända sammanfattningar av läkemedlens viktigare kännetecken.

- (7) Med undantag av sådana läkemedel som omfattas av det centraliserade förfarande för gemenskapstillstånd som införts genom rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av den 22 juli 1993 om gemenskapsförfaranden för godkännande för försäljning av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet ⁽¹⁾ bör ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel utfärdat av behörig myndighet i en medlemsstat erkännas av de ansvariga myndigheterna i övriga medlemsstater, såvida det inte finns starka skäl att anta att det veterinärmedicinska läkemedlet, om det godkänns, kan medföra risker för människors eller djurs hälsa eller för miljön. I händelse av tvist mellan medlemsstaterna om ett läkemedels kvalitet, säkerhet eller verkan bör en vetenskaplig utvärdering av frågan göras på gemenskapsnivå, och denna utvärdering bör leda till ett enhetligt beslut inom det omdiskuterade området som skall vara bindande för berörda medlemsstater. Sådana beslut bör antas genom ett påskyndat förfarande som säkerställer ett nära samarbete mellan kommissionen och medlemsstaterna.
- (8) I detta syfte bör inrättas en kommitté för veterinärmedicinska läkemedel som bör höra under den europeiska läkemedelsmyndigheten vilken inrättades genom ovan nämnda förordning (EEG) nr 2309/93.
- (9) Detta direktiv utgör ett viktigt steg på vägen mot målet att uppnå en fri rörlighet för veterinärmedicinska läkemedel. För att förverkliga detta kommer det att behövas nya åtgärder för att avlägsna de återstående hindren mot en fri rörlighet, med ledning särskilt av de erfarenheter som samlats inom den nämnda kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.
- (10) Fodermedel som innehåller läkemedel faller inte inom tillämpningsområdet för detta direktiv. Det är dock nödvändigt, såväl av folkhälsoskäl som av ekonomiska orsaker, att förbjuda användning av icke godkända läkemedel för framställning av foderläkemedel.
- (11) Begrepp sådana som skadlighet och terapeutisk effekt kan endast bedömas i förhållande till varandra och har endast en relativ innebörd, beroende på den vetenskapliga kunskapens utveckling och läkemedlets avsedda användning. De uppgifter och den dokumentation som skall åtfölja ansökan om att få släppa ut ett veterinärmedicinskt läkemedel på marknaden måste visa att fördelarna med effekten uppväger de potentiella riskerna. Om inte detta visas måste ansökan avslås.
- (12) Godkännande för försäljning bör vägras om läkemedlet saknar terapeutisk effekt eller om effekten är otillräckligt dokumenterad. Med terapeutisk effekt skall avses den effekt som utlovas av tillverkarna.
- (13) Godkännande för försäljning bör vägras om den angivna karenstiden är otillräcklig för att eliminera de hälsorisker som härrör från restmängder.
- (14) Innan godkännande för försäljning för ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel kan utfärdas måste tillverkaren styrka sin förmåga att uppnå likformighet mellan tillverkningsstaterna.
- (15) De ansvariga myndigheterna bör även bemyndigas att förbjuda användning av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel när det behandlade djurets immunologiska reaktion inverkar på genomförandet av ett nationellt program för diagnos, utrotande eller kontroll av djursjukdom.

⁽¹⁾ EGT L 214, 24.8.1993, s. 1 Förordningen ändrad genom kommissionens förordning (EG) nr 649/98 (EGT L 88, 24.3.1998, s. 7).

▼B

- (16) I första hand är det önskvärt att förse användare av homeopatika med tydliga uppgifter om deras homeopatiska karaktär och med tillräckliga garantier för deras kvalitet och säkerhet.
- (17) Bestämmelserna i fråga om tillverkningen, kontrollen och inspektionen av homeopatika avsedda för djur måste harmoniseras för att tillåta fri rörlighet inom hela gemenskapen för säkra medel av god kvalitet.
- (18) Med hänsyn till de speciella egenskaperna hos homeopatika, såsom deras mycket låga innehåll av verksamma beståndsdelar och svårigheten att tillämpa konventionella statistiska metoder på dem i samband med kliniska prövningar, är det lämpligt att erbjuda ett särskilt, förenklat registreringssystem för de traditionella homeopatika som släpps ut på marknaden utan terapeutiska indikationer i en beredningsform och med en dosering som inte innebär någon risk för djuret.
- (19) Sedvanliga bestämmelser om tillstånd att försälja läkemedel bör tillämpas på homeopatika avsedda för djur, som säljs med terapeutiska indikationer eller i en form som kan innebära risker vilka måste vägas mot deras förväntade terapeutiska effekt. Medlemsstaterna bör ha möjlighet att tillämpa särskilda regler för att utvärdera de undersökningar och prövningar som är avsedda att styrka säkerheten hos och effektiviteten av dessa medel vid användning på sällskapsdjur och exotiska djurarter, under förutsättning att de låter kommissionen ta del av dem.
- (20) För att förbättra skyddet av människors och djurs hälsa och undvika onödigt dubbelarbete vid granskningen av ansökningar om godkännande för försäljning för veterinärmedicinska läkemedel bör medlemsstaterna systematiskt utarbeta prövningsrapporter för varje veterinärmedicinskt läkemedel som de godkänner och på begäran utbyta rapporter. Vidare bör en medlemsstat kunna avbryta granskningen av en ansökan om godkännande för försäljning för ett veterinärmedicinskt läkemedel som samtidigt är föremål för pågående bedömning i en annan medlemsstat i syfte att senare erkänna det beslut som fattas av denna medlemsstat.
- (21) För att underlätta rörligheten över gränserna för veterinärmedicinska läkemedel och undvika att de kontroller som har utförts i en medlemsstat upprepas i en annan medlemsstat, bör veterinärmedicinska läkemedel vara underkastade minimikrav i fråga om tillverkning och import från tredje land och tillstånd i samband därmed.
- (22) Kvalitén hos de veterinärmedicinska läkemedel som tillverkas inom gemenskapen bör garanteras genom att kräva att principerna om god tillverkningssed respekteras i fråga om läkemedel oavsett deras slutliga destination.
- (23) Åtgärder bör också vidtas för att säkerställa att distributörer av veterinärmedicinska läkemedel innehar tillstånd av medlemsstaterna och för ordentliga register.
- (24) Normer och prövningsplaner om hur veterinärmedicinska läkemedel skall undersökas och prövas är ett effektivt led i kontrollen av dessa produkter och därmed i skyddet av folkhälsan och kan underlätta rörligheten för dessa produkter genom att det fastställs enhetliga regler för hur undersökningarna och prövningarna skall utföras och hur ansökningshandlingarna skall sammanställas. Det ger de ansvariga myndigheterna möjlighet att fatta sina beslut med ledning av enhetliga undersökningar och utifrån enhetliga kriterier, vilket bidrar till att undvika skillnader i bedömningen.
- (25) Det finns anledning att mera exakt specificera de fall i vilka resultaten av farmakologiska och toxikologiska undersökningar eller kliniska prövningar inte behöver redovisas för att få godkännande för försäljning för ett veterinärmedicinskt läkemedel som i allt väsentligt motsvarar en originalprodukt och samtidigt säkerställa att innovativa företag inte missgynnas.

▼B

Det finns å andra sidan allmänpolitiska skäl för att inte upprepa undersökningar på djur utan övergripande skäl.

- (26) Efter det att den inre marknaden inrättats skall undantag från den särskilda kvalitetskontrollen av veterinärmedicinska läkemedel som importeras från tredje länder endast kunna göras, om gemenskapen har vidtagit lämpliga åtgärder för att säkerställa att de nödvändiga kontrollerna utförs i det exporterande landet.
- (27) För att säkerställa den fortsatta säkerheten hos veterinärmedicinska läkemedel efter att de släppts ut på marknaden är det nödvändigt att tillse att systemen för säkerhetsövervakning inom gemenskapen kontinuerligt anpassas till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.
- (28) Med tanke på skyddet av folkhälsan bör relevanta uppgifter som rör biverkningar hos människor och som är förbundna med användningen av veterinärmedicinska läkemedel samlas in och utvärderas.
- (29) Systemen för säkerhetsövervakning bör utformas med hänsyn till tillgängliga uppgifter om bristande effektivitet.
- (30) Insamling av uppgifter som rör biverkningar på grund av icke avsedd användning ("off-label"-användning), bedömning av karenperioden och potentiella miljöproblem kan bidra till förbättrade regelbundna kontroller av rätt användning av veterinärmedicinska läkemedel.
- (31) Det är nödvändigt att beakta de förändringar som är resultatet av internationell harmonisering av definitioner, terminologi och teknisk utveckling inom säkerhetsövervakningens område.
- (32) Avsikten med den ökade användningen av elektroniska kommunikationsmedel för information om biverkningar av veterinärmedicinska läkemedel som säljs inom gemenskapen är att göra det möjligt att samla rapporteringen om biverkningar till ett enda ställe i gemenskapen och samtidigt säkerställa att dessa uppgifter meddelas de ansvariga myndigheterna i alla medlemsstater.
- (33) Det ligger i gemenskapens intresse att säkerställa att systemen för säkerhetsövervakning av veterinärmedicinska läkemedel som centralt godkänns för försäljning och veterinärmedicinska läkemedel som godkänns för försäljning genom andra förfaranden överensstämmer med varandra.
- (34) Innehavare av godkännanden för försäljning bör dessutom vara aktivt ansvariga för fortlöpande säkerhetsövervakning av de veterinärmedicinska läkemedel som de släpper ut på marknaden.
- (35) De åtgärder som krävs för att genomföra detta direktiv bör antas i enlighet med rådets beslut 1999/468/EG av den 28 juni 1999 om de förfaranden som skall tillämpas vid utövandet av kommissionens genomförandebefogenheter ⁽¹⁾.
- (36) För att förbättra skyddet av människors hälsa är det nödvändigt att fastställa att livsmedel inte får härröra från djur som har använts vid kliniska prövningar av veterinärmedicinska läkemedel, såvida inte ett gränsvärde har fastställts för restmängder av det aktuella läkemedlet enligt bestämmelserna i rådets förordning (EEG) nr 2377/90 av den 26 juni 1990 om inrättandet av ett gemenskapsförfarande för att fastställa maximalt tillåtna restmängder av veterinärmedicinska läkemedel i livsmedel med animaliskt ursprung ⁽²⁾.

⁽¹⁾ EGT L 184, 17.7.1999, s. 23.

⁽²⁾ EGT L 224, 18.8.1990, s. 1. Förordningen senast ändrad genom kommissionens förordning (EG) nr 1274/2001 (EGT L 175, 28.6.2001, s. 14).

▼B

- (37) Kommissionen bör bemyndigas att besluta om de ändringar som krävs i bilaga 1 för anpassning till de vetenskapliga och tekniska framstegen.
- (38) Detta direktiv får inte påverka medlemsstaternas förpliktelser vad gäller de tidsgränser för införlivande i nationell lagstiftning som fastställs i bilaga 2 del B.

HÄRIGENOM FÖRESKRIVS FÖLJANDE.

AVDELNING I

DEFINITIONER*Artikel 1*

I detta direktiv används följande beteckningar med de betydelser som här anges:

▼M12. *Veterinärmedicinskt läkemedel:*

- a) varje substans eller kombination av substanser som tillhandahålls med uppgift om att den har egenskaper för att behandla eller förebygga sjukdom hos djur, eller
- b) varje substans eller kombination av substanser som kan användas på eller administreras till djur i syfte antingen att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner genom farmakologisk, immunologisk eller metabolisk verkan eller att ställa diagnos.

▼B4. *Substans:*

varje ämne oavsett ursprung, såsom

- humant, t.ex.
blod och blodprodukter från människa,
- animaliskt, t.ex.
mikroorganismer, hela djur, delar av organ, animala sekret, toxiner, extrakt, blodprodukter,
- vegetabiliskt, t.ex.
mikroorganismer, växter, växtdelar, växtsekret, extrakter,
- kemiskt, t.ex.
grundämnen, naturligt förekommande kemiska ämnen samt kemiska produkter erhållna genom kemisk omvandling eller syntes.

5. *Förblandning för foderläkemedel:*

varje veterinärmedicinskt läkemedel som färdigställts i förväg för att användas senare för framställning av foderläkemedel

6. *Foderläkemedel:*

varje blandning av ett eller flera veterinärmedicinska läkemedel och ett eller flera fodermedel, som färdigställts före försäljning och är avsett att ges till djur utan föregående bearbetning, på grund av sina botande eller förebyggande egenskaper eller andra egenskaper som anges i punkt 2.

7. *Immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel:*

ett veterinärmedicinskt läkemedel som administreras till djur för att framkalla aktiv eller passiv immunitet eller för att diagnosticera djurens immunstatus.

▼M18. *Homeopatikum avsett för djur:*

varje veterinärmedicinskt läkemedel som framställts av substanser, s.k. stamberedningar, enligt en homeopatisk tillverkningsmetod som beskrivs i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i de farmakopéer som för närvarande används officiellt i medlemsstaterna. Ett homeopatikum avsett för djur kan innehålla flera beståndsdelar.

9. *Karenstid:*

den period som under normala användningsbetingelser och i enlighet med bestämmelserna i detta direktiv måste förflyta från det att det veterinärmedicinska läkemedlet senast administreras till djur till dess att livsmedel framställs från sådana djur, i syfte att skydda folkhälsan, genom att säkerställa att dessa livsmedel inte innehåller några resthalter utöver de gränsvärden för resthalter av aktiva substanser som fastställs i enlighet med förordning (EEG) nr 2377/90.

10. *Biverkning:*

en skadlig och oavsedd reaktion på ett veterinärmedicinskt läkemedel som inträffar vid doser som normalt används på djur vid profylax, diagnos eller behandling av sjukdomar eller för att återställa, korrigera eller modifiera fysiologiska funktioner.

▼B11. *Biverkningar hos människor:*

en reaktion som är skadlig och oavsedd och som uppträder hos en människa som en följd av att personen exponerats för ett veterinärmedicinskt läkemedel.

12. *Allvarlig biverkning:*

biverkning som leder till döden, är livshotande, leder till allvarlig aktivitetsbegränsning eller funktionsnedsättning, utgörs av en medfödd anomali eller defekt, eller långvariga symptom hos det behandlade djuret.

13. *Oförutsedd biverkning:*

biverkning som med avseende på karaktär, allvarlighetsgrad eller resultat inte överensstämmer med sammanfattningen av produktens viktigaste egenskaper.

14. *Periodiska säkerhetsrapporter:*

de periodiska rapporter som innehåller de register som avses i artikel 75.

15. *Övervakningsundersökning efter det att produkten släppts ut på marknaden:*

en farmakoepidemiologisk undersökning eller klinisk prövning som utförs enligt villkoren i godkännandet för försäljning, i syfte att identifiera och utreda en säkerhetsrisk som rör ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel.

16. *Icke avsedd användning ('off-label' -användning):*

en användning av ett veterinärmedicinskt läkemedel som inte överensstämmer med sammanfattningen av produktens viktigaste egenskaper, inbegripet felaktig användning och allvarligt missbruk av läkemedlet.

17. *Distribution av veterinärmedicinska läkemedel:*

all verksamhet som innefattar inköp, försäljning, import, export eller alla andra kommersiella transaktioner med veterinärmedicinska

▼B

läkemedel oavsett om de sker i vinstsyfte eller ej, med undantag av

- leverans från en tillverkare av veterinärmedicinska läkemedel som själv framställt dem,
- detaljhandelsleverans av veterinärmedicinska läkemedel av personer som har tillstånd därtill i enlighet med artikel 66.

▼M1

17a. *Företrädare för innehavare av godkännandet för försäljning:*

den person, vanligen kallad lokal företrädare, som innehavaren av godkännandet för försäljning har utsett till sin företrädare i den berörda medlemsstaten.

18. *Myndighet:*

Europeiska läkemedelsmyndigheten, inrättad genom förordning (EG) nr 726/2004⁽¹⁾.

19. *Risk i samband med användning av produkten:*

- varje risk i samband med det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt med avseende på människors och djurs hälsa,
- varje risk för oönskade miljöeffekter.

20. *Risk/nyttaförhållandet:*

en bedömning av ett läkemedels positiva terapeutiska effekter i förhållande till ovannämnda risker.

21. *Veterinärrecept:*

varje förskrivning av veterinärmedicinska läkemedel som gjorts av en sådan yrkesverksam person som har behörighet att göra detta enligt tillämplig nationell lag.

22. *Det veterinärmedicinska läkemedlets namn:*

det namn som åsatts ett veterinärmedicinskt läkemedel och som kan vara antingen ett fantasinamn, som inte kan förväxlas med den gängse benämningen, eller en gängse eller vetenskaplig benämning tillsammans med ett varumärke eller namnet på innehavaren av godkännandet för försäljning.

23. *Gängse benämning:*

den internationella generiska benämning som rekommenderats av Världshälsoorganisationen, eller, om sådan inte finns, den normala gängse benämningen.

24. *Styrka:*

halten aktiva substanser uttryckt i mängd per dosenhet, volymenhet eller vikt beroende på läkemedlet doseringsform.

25. *Läkemedelsbehållare:*

den behållare eller förpackning av annat slag som befinner sig i direkt kontakt med läkemedlet.

26. *Yttre förpackning:*

den förpackning i vilken läkemedelsbehållaren placeras.

27. *Märkning:*

uppgifter på läkemedelsbehållaren eller den yttre förpackningen.

⁽¹⁾ EUT L 136, 30.4.2004, s. 1.

▼ **M1**

28. *Bipacksedel:*

det informationsblad för användaren som åtföljer läkemedlet.

▼ **B**

AVDELNING II

TILLÄMPNINGSOMRÅDE

▼ **M1***Artikel 2*

1. Detta direktiv skall tillämpas på sådana veterinärmedicinska läkemedel, inklusive förblandningar för foderläkemedel, som är avsedda att släppas ut på marknaden i medlemsstaterna och som har tillverkats på industriell väg eller som har tillverkats med hjälp av en industriell process.

2. Vid tveksamhet om huruvida en produkt, med beaktande av alla dess egenskaper, kan omfattas av definitionen av ett veterinärmedicinskt läkemedel och av definitionen av en produkt som omfattas av annan gemenskapslagstiftning skall bestämmelserna i detta direktiv tillämpas.

3. Utan hinder av punkt 1 skall detta direktiv även tillämpas på aktiva substanser som används som utgångsmaterial i enlighet med artiklarna 50, 50a, 51 och 80 och även på vissa substanser som kan användas som veterinärmedicinska läkemedel med anabola, antiinfektiosa, antiparasitära, antiinflammatoriska, hormonella eller psykotropa egenskaper i enlighet med artikel 68.

Artikel 3

1. Direktivet skall inte tillämpas på

- a) foderläkemedel enligt rådets direktiv 90/167/EEG av den 26 mars 1990 om fastställande av villkor för framställning, utsläppande på marknaden och användning av foderläkemedel inom gemenskapen (*),
- b) inaktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som framställts utifrån patogener och antigener som erhållits från ett djur eller flera djur hos samma uppfödare och som använts för att behandla dessa djur på samma plats,
- c) veterinärmedicinska läkemedel baserade på radioaktiva isotoper,
- d) tillsatser enligt rådets direktiv 70/524/EEG av den 23 november 1970 om fodertillsatser (1) när dessa blandas med djurfoder och tillskottsfoder i enlighet med det direktivet, och
- e) utan att det påverkar tillämpningen av artikel 95, veterinärmedicinska läkemedel avsedda för prövning i anslutning till forskning och utveckling.

Sådana foderläkemedel som avses i led a får dock bara beredas med hjälp av sådana förblandningar för foderläkemedel som godkänts i enlighet med detta direktiv.

2. Med undantag för bestämmelserna om innehav, förskrivning, utdelning och administrering av veterinärmedicinska läkemedel skall detta direktiv inte tillämpas på

- a) läkemedel som bereds på apotek enligt ett veterinärrecept utskrivet för ett visst djur eller en liten grupp djur (vanligen kallat magistral beredning), och
- b) läkemedel som bereds på apotek enligt indikationerna i en farmakopé och som skall utdelas direkt till slutanvändaren (vanligen kallat officinell beredning).

(*) EGT L 92, 7.4.1990, s. 42.

(1) EGT L 270, 14.12.1970, s. 1. Direktivet senast ändrat genom förordning (EG) nr 1756/2002 (EGT L 265, 3.10.2002, s. 1).

▼B*Artikel 4*

1. Medlemsstaterna får föreskriva att detta direktiv inte skall tillämpas på icke aktiverade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som tillverkats av patogener och antigener som erhållits från ett djur eller från djur tillhörande en besättning och som används för behandling av detta djur eller djuren i ifrågavarande besättning på samma ort.

▼M1

2. När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda enbart för akvariefiskar, burfåglar, brevdovor, terrariedjur, smågnagare samt illrar och kaniner avsedda som sällskapsdjur får medlemsstaterna inom sitt territorium medge undantag från bestämmelserna i artiklarna 5-8, förutsatt att dessa preparat inte innehåller substanser vilkas användning kräver veterinärkontroll och att alla nödvändiga åtgärder vidtas för att förebygga obehörig användning av preparaten för andra djurarter.

▼B

AVDELNING III

SALUFÖRING

KAPITEL 1

Tillstånd för saluföring**▼M1***Artikel 5*

1. Inget veterinärmedicinskt läkemedel får saluföras i en medlemsstat utan att godkännande för försäljning har beviljats av medlemsstatens behöriga myndighet i enlighet med detta direktiv eller att godkännande för försäljning har beviljats i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004.

När ett veterinärmedicinskt läkemedel har beviljats ett ursprungligt godkännande i enlighet med första stycket skall eventuella ytterligare arter, styrkor, läkemedelsformer, administreringsvägar och förpackningsformer, liksom varje ändring och utvidgning, också godkännas i enlighet med första stycket eller inkluderas i det ursprungliga godkännandet för försäljning. Alla dessa godkännanden för försäljning skall anses tillhöra samma övergripande godkännande för försäljning, särskilt för tillämpningen av artikel 13.1.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall ansvara för saluföringen av läkemedlet. Att en företrädare har utsetts skall inte frita innehavaren av godkännandet för försäljning från dennes rättsliga ansvar.

Artikel 6

1. Ett veterinärmedicinskt läkemedel som är avsett att administreras till livsmedelsproducerande djurslag får endast godkännas för försäljning om de farmakologiskt aktiva substanser som det innehåller finns angivna i bilagorna I, II eller III till förordning (EEG) nr 2377/90.

2. Om en ändring i bilagorna till förordning (EEG) nr 2377/90 berättigar det, skall innehavaren av godkännandet för försäljning eller i tillämpliga fall de behöriga myndigheterna vidta de åtgärder som krävs för att ändra eller upphäva godkännandet för försäljning inom 60 dagar efter det att ändringen i bilagorna till den förordningen offentliggjordes i *Europeiska unionens officiella tidning*.

3. Med undantag från punkt 1 får ett veterinärmedicinskt läkemedel som innehåller farmakologiskt aktiva substanser som inte är upptagna i bilagorna I, II eller III till förordning (EEG) nr 2377/90 godkännas för

▼M1

sådana hästdjur som förklarats inte vara avsedda för livsmedelsproduktion i enlighet med kommissionens beslut nr 93/623/EEG av den 20 oktober 1993 om en identitetshandling (pass) som skall åtfölja registrerade hästdjur⁽¹⁾, och kommissionens beslut 2000/68/EG av den 22 december 1999 om ändring av beslut 93/623/EEG om identifiering av hästdjur för avel och produktion⁽²⁾. Sådana veterinärmedicinska läkemedel får varken innehålla de aktiva substanser som upptas i bilaga IV till förordning (EEG) nr 2377/90 eller vara avsedda att användas vid behandling av de sjukdomstillstånd som anges i den godkända sammanfattningen av produktens egenskaper för vilka det finns ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel avsett för hästdjur.

▼B*Artikel 7*

En medlemsstat får om hälsoläget så kräver tillåta försäljning eller administrering till djur av veterinärmedicinska läkemedel för vilka godkännande för försäljning utfärdats i en annan medlemsstat i enlighet med detta direktiv.

▼M1*Artikel 8*

I händelse av en allvarlig epizooti får medlemsstaterna tillfälligt tillåta användning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel utan godkännande för försäljning, när lämpliga läkemedel saknas och efter att ha informerat kommissionen om de närmare villkoren för deras användning.

Kommissionen får utnyttja den möjlighet som avses i första stycket när denna är uttryckligen fastställd med stöd av gemenskapsbestämmelser om vissa allvarliga epizootier.

Om ett djur exporteras till eller importeras från ett tredje land och därigenom omfattas av vissa bindande hälsobestämmelser, får en medlemsstat tillåta användning, på det aktuella djuret, av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel som inte är godkänt för försäljning i den berörda medlemsstaten, men som är godkänt enligt lagstiftningen i det tredje landet. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att kontrollera import och användning av sådana immunologiska läkemedel.

▼B*Artikel 9*

Ett veterinärmedicinskt läkemedel får administreras till djur endast om godkännande för försäljning föreligger, utom i samband med de undersökningar av veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 12.3 j, för vilka medgivande lämnats av de ansvariga nationella myndigheterna efter anmälan eller bemyndigande i enlighet med gällande nationell lagstiftning.

▼M1*Artikel 10*

1. Medlemsstaterna skall vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att den ansvarige veterinären, i de fall det i en medlemsstat inte finns något godkänt veterinärmedicinskt läkemedel för ett tillstånd som drabbar ett icke livsmedelsproducerande djurslag, undantagsvis och på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuret vållas otillbörligt lidande, får behandla det berörda djuret med

- a) ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den berörda medlemsstaten med stöd av detta direktiv eller med stöd av förordning (EG) nr 726/2004 för en annan djurart eller för ett annat tillstånd hos samma djurart, eller

⁽¹⁾ EGT L 298, 3.12.1993, s. 45. Beslutet ändrat genom kommissionens beslut 2000/68/EG (EGT L 23, 28.1.2000, s. 72).

⁽²⁾ EGT L 23, 28.1.2000, s. 72.

▼ **M1**

- b) om det inte finns något sådant veterinärmedicinskt läkemedel som avses i led a, antingen
- i) ett humanläkemedel som godkänts i den berörda medlemsstaten i enlighet med Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG eller i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004, eller
 - ii) i enlighet med specifika nationella åtgärder, ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i en annan medlemsstat i enlighet med detta direktiv för att användas för samma djurart, eller en annan djurart, för samma tillstånd eller för ett annat tillstånd, eller
- c) om det inte finns något sådant läkemedel som avses i led b, och inom de ramar som den berörda medlemsstatens lagstiftning medger, ett veterinärmedicinskt ex tempore-läkemedel som bereds av en person som enligt den nationella lagstiftningen är behörig att göra i enlighet med villkoren i ett veterinärrecept.

Veterinären får administrera läkemedlet själv eller tillåta en annan person att göra det på veterinärens ansvar.

2. Med avvikelse från artikel 11 skall bestämmelserna i punkt 1 i denna artikel också tillämpas vid veterinärs behandling av ett hästdjur, under förutsättning att detta djur i enlighet med kommissionens beslut 93/623/EEG och 2000/68/EG, förklarats inte vara avsett för livsmedelsproduktion.

3. Med avvikelse från artikel 11, och i enlighet med förfarandet i artikel 89.2, skall kommissionen fastställa en förteckning över substanser som är oundgängliga vid behandling av hästdjur och för vilka karenstiden uppgår till minst sex månader enligt det kontrollsystem som föreskrivs i kommissionens beslut 93/623/EEG och 2000/68/EG.

Artikel 11

1. Medlemsstaterna skall vidta nödvändiga åtgärder för att säkerställa att den ansvariga veterinären, i de fall när det i en medlemsstat inte finns något godkänt veterinärmedicinskt läkemedel för ett tillstånd som drabbar ett livsmedelsproducerande djurslag, undantagsvis och på eget direkt ansvar och i synnerhet för att undvika att djuren vållas otillbörligt lidande, får behandla de berörda djuren i en bestämd besättning med

- a) ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i den berörda medlemsstaten med stöd av detta direktiv eller med stöd av förordning (EG) nr 726/2004 för en annan djurart eller för ett annat tillstånd hos samma djurart, eller
- b) om det inte finns något sådant läkemedel som avses i led a, antingen
- i) ett humanläkemedel som godkänts i den berörda medlemsstaten med stöd av direktiv 2001/83/EG eller med stöd av förordning (EG) nr 726/2004, eller
 - ii) ett veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i en annan medlemsstat i enlighet med detta direktiv för att användas för samma djurslag eller annat livsmedelsproducerande djurslag, för samma tillstånd eller för ett annat tillstånd, eller
- c) om det inte finns något sådant läkemedel som avses i led b, och inom de ramar som den berörda medlemsstatens lagstiftning medger, ett veterinärmedicinskt ex tempore-läkemedel som bereds av en person som enligt den nationella lagstiftningen är behörig att göra det i enlighet med villkoren i ett veterinärrecept.

Veterinären får administrera läkemedlet själv eller tillåta en annan person att göra det på veterinärens ansvar.

2. Bestämmelserna i punkt 1 är tillämpliga under förutsättning att de farmakologiskt aktiva substanserna i det veterinärmedicinska läkemedlet finns upptagna i bilagorna I, II eller III till förordning (EEG) nr 2377/90 och att veterinären anger en lämplig karenstid.

▼M1

Om det för det aktuella läkemedlet inte finns någon uppgift om karenstid för den berörda djurarten, skall karenstiden vara minst

- 7 dagar för ägg,
- 7 dagar för mjölk,
- 28 dagar för kött från fjäderfä och däggdjur innefattande fett och slaktbiprodukter,
- 500 dygnsgrader för kött från fisk.

Den särskilda karenstiden kan emellertid ändras i enlighet med förfarandet i artikel 89.2.

3. Den karenstid som avses i punkt 2, andra stycket, skall reduceras till noll för veterinärmedicinska homeopatika vars aktiva beståndsdelar ingår i bilaga II till förordning (EEG) nr 2377/90.

4. När en veterinär agerar enligt bestämmelserna i punkterna 1 och 2 skall veterinären föra fullgoda journalanteckningar innehållande uppgifter om det datum när djuren undersöktes, uppgifter om ägaren, antalet djur som behandlats, diagnoser, vilka läkemedel som föreskrivits, vilka doser som administrerats, behandlingstidens längd och vilka karenstider som rekommenderats. Veterinären skall hålla dessa journalanteckningar tillgängliga för inspektion av de behöriga myndigheterna under minst fem år.

5. Medlemsstaterna skall, utan att det påverkar tillämpningen av övriga bestämmelser i detta direktiv, vidta de åtgärder som behövs för import, distribution och utlämnande av information om de veterinärmedicinska läkemedel som de godkänt för administrering till livsmedelsproducerande djur i enlighet med punkt 1 b ii.

Artikel 12

1. För att erhålla ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel som inte berörs av förfarandet enligt förordning (EG) nr 726/2004 skall en ansökan ges till den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten.

När det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett för ett eller flera livsmedelsproducerande djurslag men de farmakologiskt aktiva substanserna ännu inte har införts för de berörda djurslagen i bilagorna I, II eller III till förordning (EEG) nr 2377/90 får ansökan om godkännande för försäljning inte göras förrän en giltig ansökan inlämnats om att fastställa maximalt tillåtna resthalter i enlighet med den förordningen. Mellan ansökan om fastställande av maximalt tillåtna resthalter och ansökan om ett godkännande för försäljning skall det gå minst sex månader.

För sådana veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 6.3 får ansökan om godkännande för försäljning dock göras utan att en giltig ansökan har lämnats in i enlighet med förordning (EEG) nr 2377/90. All vetenskaplig dokumentation som krävs för att styrka det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt i enlighet med punkt 3 skall inlämnas.

2. Ett godkännande för försäljning kan endast beviljas en person som är etablerad inom gemenskapen.

3. Ansökan om godkännande för försäljning skall innehålla samtliga administrativa uppgifter och all vetenskaplig teknisk dokumentation som krävs för att styrka det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt. Ansökan skall göras enligt bilaga I och skall innehålla följande uppgifter:

- a) Namn eller firma och stadigvarande adress eller säte för den person som är ansvarig för att produkten släpps ut på marknaden och, i förekommande fall, motsvarande uppgifter för tillverkaren eller tillverkarna jämte produktionsställena.
- b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn.
- c) Uppgift om art och mängd av samtliga beståndsdelar som ingår i det veterinärmedicinska läkemedlet, samt uppgift om det internationella generiska namn (INN-namn) som erkänts av

▼M1

- Världshälsoorganisationen, om det finns ett INN-namn på läkemedlet, eller uppgift om det kemiska namnet.
- d) Beskrivning av tillverkningsmetoden.
 - e) Terapeutiska indikationer, kontraindikationer och biverkningar.
 - f) Dosering för de olika djurarter för vilka det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett, dess läkemedelsform, administreringsväg och administreringsväg samt förväntad hållbarhetstid.
 - g) Skälen till eventuella försiktighets- och säkerhetsåtgärder som skall vidtas vid lagring av det veterinärmedicinska läkemedlet, administrering till djur och bortskaffande av avfallsprodukter, med uppgift om potentiella risker som det veterinärmedicinska läkemedlet kan medföra för miljön och för människors, djurs eller växters hälsa.
 - h) Anvisning om karenstiden för läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur.
 - i) Beskrivning av de kontrollmetoder som används av tillverkaren.
 - j) Resultat av
 - farmakologiska undersökningar (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska),
 - undersökningar av säkerheten och studier av resthalter,
 - prekliniska och kliniska prövningar,
 - undersökningar för att utvärdera ett läkemedels eventuella miljörisker; denna miljöpåverkan skall studeras och särskilda bestämmelser för att minska den skall utarbetas för varje enskilt fall.
 - k) En detaljerad beskrivning av det system för säkerhetsövervakning och i förekommande fall för riskhantering som sökanden skall införa.
 - l) En sammanfattning, i överensstämmelse med artikel 14, av produktens viktigaste egenskaper, en modell av läkemedelsbehållaren och den yttre förpackningen för det veterinärmedicinska läkemedlet samt bipacksedeln, i överensstämmelse med artiklarna 58-61.
 - m) Ett dokument som visar att tillverkaren har tillstånd i sitt eget land att tillverka veterinärmedicinska läkemedel.
 - n) Kopior av eventuella godkännanden för försäljning som erhållits i andra medlemsstater eller i tredje land för det aktuella veterinärmedicinska läkemedlet samt en förteckning över de medlemsstater där granskning pågår av en ansökan om godkännande för försäljning enligt detta direktiv. Kopior av den sammanfattning av produktens egenskaper som sökanden föreslagit i enlighet med artikel 14 eller som den ansvariga myndigheten i medlemsstaten godkänt i enlighet med artikel 25 och kopior av den föreslagna bipacksedeln samt uppgifter om eventuella beslut att avslå en begäran om godkännande, som fattats inom gemenskapen eller i tredje land, samt skälen till sådana beslut. Samtliga dessa uppgifter skall uppdateras regelbundet.
 - o) Bevis på att sökanden har en person med särskild kompetens som skall ansvara för säkerhetsövervakningen samt nödvändiga medel för att rapportera varje misstänkt biverkning i gemenskapen eller tredje land.
 - p) I fråga om veterinärmedicinska läkemedel avsedda för en eller flera livsmedelsproducerande djurarter och som innehåller en eller flera farmakologiskt aktiva substanser som ännu inte införts för den eller de berörda arterna i bilaga I, II eller III till förordning (EEG) nr 2377/90, ett intyg på att en giltig ansökan om fastställande av maximalt tillåtna resthalter har lämnats till myndigheten i enlighet med bestämmelserna i den förordningen.

Handlingar och uppgifter som rör resultaten av de undersökningar som avses i första stycket j skall åtföljas av detaljerade och kritiska sammanfattningar utformade enligt bestämmelserna i artikel 15.

▼M1

Artikel 13

1. Med avvikelse från artikel 12.3 första stycket j, och utan att det påverkar tillämpningen av lagstiftningen om skydd av industriell och kommersiell äganderätt, skall sökanden inte åläggas att tillhandahålla resultatet av undersökningarna av säkerheten, studier av resthalter eller prekliniska och kliniska undersökningar, om han/hon kan påvisa att det veterinärmedicinska läkemedlet är ett generikum till ett referensläkemedel som är eller har varit godkänt i enlighet med artikel 5 i minst åtta år i en medlemsstat eller i gemenskapen.

Ett generiskt veterinärmedicinskt läkemedel som godkänts i enlighet med denna bestämmelse skall inte släppas ut på marknaden förrän tio år förflutit från det att det ursprungliga godkännandet beviljades för referensläkemedlet.

Första stycket skall även tillämpas även om referensläkemedlet inte har godkänts i den medlemsstat där ansökan om det generiska läkemedlet lämnades in. I så fall skall sökanden i ansökan ange namnet på den medlemsstat där referensläkemedlet är eller har varit godkänt. På begäran av den behöriga myndigheten i den medlemsstat där ansökan har lämnats in skall den behöriga myndigheten i den andra medlemsstaten inom en månad översända en bekräftelse på att referensläkemedlet är eller har varit godkänt tillsammans med en uppgift om referensläkemedlets fullständiga sammansättning och om nödvändigt annan relevant dokumentation.

Den period om tio år som anges i andra stycket skall förlängas till tretton år för veterinärmedicinska läkemedel avsedda för fisk eller bin eller andra arter som fastställts i enlighet med förfarandet i artikel 89.2.

2. I denna artikel används följande beteckningar med de betydelser som här anges:

a) *referensläkemedel*:

ett läkemedel som har godkänts med stöd av artikel 5, i enlighet med bestämmelserna i artikel 12.

b) *generiskt läkemedel*:

ett läkemedel som har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och samma läkemedelsform som ett referensläkemedel och vars bioekvivalens med referensläkemedlet har påvisats genom lämpliga biotillgänglighetsstudier. Olika salter, estrar, etrar, isomerer, blandningar av isometrer, komplex eller derivat av en aktiv substans skall anses vara samma aktiva substans, såvida de inte har avsevärt skilda egenskaper med avseende på säkerhet och/eller effekt. I sådana fall skall sökanden tillhandahålla ytterligare uppgifter för att påvisa säkerheten och/eller effekten hos de olika salterna, estrarna eller derivaten av en godkänd aktiv substans. Olika perorala läkemedelsformer med omedelbar frisättning skall anses vara samma läkemedelsform. Sökanden kan befrias från kravet att genomföra biotillgänglighetsstudier om han/hon kan påvisa att det generiska läkemedlet motsvarar de relevanta kriterier som fastställs i de tillämpliga detaljerade riktlinjerna.

3. Om det veterinärmedicinska läkemedlet inte omfattas av definitionen av ett generiskt läkemedel i punkt 2 b eller om bioekvivalens inte kan påvisas genom biotillgänglighetsstudier eller vid ändring av den eller de aktiva substanserna, de terapeutiska indikationerna, styrkan, läkemedelsformen eller administreringsvägen i jämförelse med referensläkemedlet, skall resultaten av lämpliga undersökningar av säkerheten, studier av restmängder och prekliniska undersökningar och kliniska provningar tillhandahållas.

4. Om ett biologiskt läkemedel som liknar ett biologiskt referensläkemedel inte uppfyller villkoren i definitionen av generiska läkemedel, särskilt på grund av skillnader vad gäller utgångsmaterialet eller i tillverkningsprocesser mellan det biologiska läkemedlet och det biologiska referensläkemedlet, skall resultaten av lämpliga prekliniska studier eller kliniska provningar med avseende på dessa villkor tillhandahållas. De

▼M1

ytterligare uppgifter som skall lämnas skall i fråga om typ och antal uppfylla de relevanta kriterierna i bilaga I och de tillhörande utförliga riktlinjerna. Resultaten av andra studier och prövningar som nämns i referensläkemedlets dokumentation skall inte tillhandahållas redovisas.

5. För veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur av en eller flera arter och som innehåller en ny aktiv substans som den 30 april 2004 ännu inte var godkänd i gemenskapen, skall den i punkt 1 andra stycket föreskrivna tidsperioden på tio år förlängas med ett år för varje gång godkännandet utvidgas till att omfatta ett annat livsmedelsproducerande djurslag, om det har godkänts under de fem närmast påföljande åren efter att det ursprungliga godkännande för försäljning beviljades.

Denna period skall dock inte överskrida sammanlagt tretton år när det gäller ett godkännande för försäljning som gäller fyra eller fler arter livsmedelsproducerande djur.

Förlängning av denna tioårsperiod till elva, tolv eller tretton år för ett veterinärmedicinskt läkemedel avsett för en livsmedelsproducerande djurart skall beviljas endast under förutsättning att innehavaren av godkännandet för försäljning också från början har ansökt om fastställande av maximalt tillåtna resthalter för den art som omfattas av godkännandet.

6. Genomförandet av sådana studier, undersökningar och prövningar som är nödvändiga för tillämpningen av punkterna 1-5 och de därav följande praktiska kraven skall inte anses strida mot patenträttigheter eller tillägsskydd för läkemedel.

Artikel 13a

1. Med avvikelse från artikel 12.3 första stycket j, och utan att det påverkar tillämpningen av lagstiftningen om skydd av industriell och kommersiell äganderätt, skall sökanden inte åläggas att lägga fram resultatet av undersökningar av säkerheten, studier av resthalter eller prekliniska undersökningar eller kliniska prövningar, om han/hon kan påvisa att de aktiva substanserna i det veterinärmedicinska läkemedlet har en väletablerad medicinsk användning i gemenskapen sedan minst tio år tillbaka, med erkänd effekt och en godtagbar säkerhetsnivå som motsvarar villkoren i bilaga I. I detta fall skall sökanden överlämna lämplig vetenskaplig litteratur.

2. Det utredningsprotokoll som myndigheten offentliggör efter prövningen av en ansökan om fastställande av maximalt tillåtna resthalter med stöd av förordning (EEG) nr 2377/90 får på lämpligt sätt användas som litteratur, särskilt när det gäller undersökningarna av säkerheten.

3. När vetenskaplig litteratur används av en sökande för att erhålla godkännande för en viss livsmedelsproducerande djurart och denne tillhandahåller för samma läkemedel, i syfte att erhålla godkännande för en annan livsmedelsproducerande djurart, nya studier av resthalter i enlighet med förordning (EEG) nr 2377/90 samt nya kliniska prövningar, får tredje man inte använda sig av dessa studier och prövningar inom ramen för artikel 13 under tre år från beviljandet av det godkännande för vilket de utfördes.

Artikel 13b

När det gäller veterinärmedicinska läkemedel som innehåller aktiva substanser som används i godkända veterinärmedicinska läkemedel men som inte tidigare har använts i kombination för terapeutiskt bruk, skall resultaten av undersökningar av säkerheten, undersökningar av resthalter och i förekommande fall nya prekliniska undersökningar och kliniska prövningar som avser denna kombination tillhandahållas i enlighet med artikel 12.3 första stycket j, men det är inte nödvändigt att lämna vetenskapliga referenser för varje enskild aktiv substans.

▼M1

Artikel 13c

När ett godkännande för försäljning har beviljats, får innehavaren av godkännandet samtycka till att den dokumentation om farmaceutiska aspekter, säkerhet, resthalter, prekliniska och kliniska försök som lämnats om det veterinärmedicinska läkemedlet används vid granskningen av senare ansökningar för ett veterinärmedicinskt läkemedel med samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser och med samma läkemedelsform.

Artikel 13d

Med avvikelse från artikel 12.3 första stycket j skall sökanden i undantagsfall när det gäller immunologiska veterinärmedicinska läkemedel inte åläggas att tillhandahålla resultaten från vissa fältstudier av den berörda arten, om dessa av vederbörligen motiverade skäl inte kan genomföras, särskilt på grund av förekomsten av andra gemenskapsbestämmelser.

Artikel 14

Sammanfattningen av produktens egenskaper skall innehålla följande uppgifter i den ordning som anges nedan:

1. Det veterinärmedicinska läkemedlets namn åtföljt av styrka och läkemedelsform.
2. Art och mängd av de aktiva substanser och hjälpämnen som det är väsentligt att känna till för att administrera läkemedlet korrekt. De gängse benämningarna eller kemiska beskrivningarna skall användas.
3. Läkemedelsform.
4. Kliniska uppgifter:
 - 4.1 Vilka djurarter läkemedlet är avsett för.
 - 4.2 Indikationer för användningen med angivande av vilka djurarter läkemedlet är avsett för.
 - 4.3 Kontraindikationer.
 - 4.4 Särskilda varningar för varje avsedd djurart.
 - 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder, bl.a. de som skall vidtas av den som administrerar läkemedlet till djur.
 - 4.6 Biverkningar (frekvens och svårighetsgrad).
 - 4.7 Användning under dräktighet, laktation och äggläggning.
 - 4.8 Interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion.
 - 4.9 Dosering och administreringsväg.
 - 4.10 Överdoser (symtom, akuta åtgärder, antidoter) i tillämpliga fall.
 - 4.11 Karenstid för olika livsmedelsprodukter, inbegripet uppgift om när denna tidsperiod är noll.
5. Farmakologiska egenskaper:
 - 5.1 Farmakodynamiska egenskaper.
 - 5.2 Farmakokinetiska egenskaper.
6. Farmaceutiska uppgifter:
 - 6.1 Förteckning över hjälpämnen.
 - 6.2 Betydande inkompatibilitet.
 - 6.3 Hållbarhetstid, om så erfordras efter beredning av läkemedlet eller efter det att läkemedelsbehållaren öppnats första gången.
 - 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar.
 - 6.5 Läkemedelsbehållarens art och sammansättning.

▼M1

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffande av oanvända veterinärläkemedel eller avfall som härrör från dessa produkter, om så erfordras.

7. Innehavaren av godkännandet för försäljning.
8. Nummer på godkännande för försäljning.
9. Datum för det första godkännandet eller förnyat godkännande.
10. Datum för revidering av texten.

När det gäller godkännanden enligt artikel 13 är det inte nödvändigt att inkludera de delar av sammanfattningen av referensläkemedlets egenskaper, vilka avser indikationer eller doseringsformer, som fortfarande omfattades av patentlagar vid den tidpunkt då ett generiskt läkemedel salufördes.

Artikel 15

1. Sökanden skall se till att de detaljerade och kritiska sammanfattningar som avses i artikel 12.3 andra stycket upprättas och undertecknas av personer med tillräckliga tekniska och yrkesmässiga kvalifikationer, som skall redovisas i en kortfattad meritförteckning, innan sammanfattningarna överlämnas till de behöriga myndigheterna.

2. Personer med sådana tekniska och yrkesmässiga kvalifikationer som avses i punkt 1 skall motivera eventuella hänvisningar till vetenskaplig litteratur enligt artikel 13a.1, i enlighet med de villkor som fastställs i bilaga I.

3. En kortfattad meritförteckning för de personer som avses i punkt 1 skall bifogas de detaljerade och kritiska sammanfattningarna.

▼B

KAPITEL 2

Särskilda bestämmelser som tillämpas på homeopatika avsedda för djur**▼M1***Artikel 16*

1. Medlemsstaterna skall se till att de homeopatika avsedda för djur som tillverkas och släpps ut på marknaden inom gemenskapen är registrerade eller godkända i enlighet med bestämmelserna i artiklarna 17-19, såvida inte de veterinärmedicinska läkemedlen omfattas av en registrering eller ett godkännande som beviljats i enlighet med nationell lagstiftning fram till och med den 31 december 1993. När det gäller homeopatika som är registrerade i enlighet med bestämmelserna i artikel 17 skall artikel 32 och artikel 33.1-3 tillämpas.

2. Medlemsstaterna skall inrätta ett särskilt, förenklat förfarande för registrering av sådana homeopatika avsedda för djur som avses i artikel 17.

3. Homeopatika avsedda för djur får med avvikelse från artikel 10 under en veterinärs ansvar administreras till icke livsmedelsproducerande djur.

4. Med avvikelse från artikel 11.1 och 11.2 skall medlemsstaterna under en veterinärs ansvar tillåta administrering av homeopatika avsedda för livsmedelsproducerande djurarter, om de verksamma beståndsdelarna finns upptagna i bilaga II till förordning (EEG) nr 2377/90. Medlemsstaterna skall vidta lämpliga åtgärder för att kontrollera användningen av sådana homeopatika avsedda för djur som i enlighet med detta direktiv är registrerade eller godkända i en annan medlemsstat för användning för samma djurart.

▼B*Artikel 17***▼M1**

1. Utan att det påverkar tillämpningen av bestämmelserna i förordning (EEG) nr 2377/90 om fastställande av gränsvärden för restmängder av farmakologiskt aktiva substanser avsedda för livsmedelsproducerande djur, får endast sådana homeopatiska läkemedel avsedda för djur som uppfyller samtliga följande villkor bli föremål för ett särskilt, förenklat registreringsförfarande:

- a) Administrationsvägen beskrivs i Europeiska farmakopén eller, om så inte är fallet, i de farmakopéer som för närvarande används officiellt i medlemsstaterna.
- b) Ingen specifik terapeutisk indikation förekommer i märkningen eller i annan information som avser det veterinärmedicinska läkemedlet.
- c) Graden av utspädning skall vara tillräcklig för att garantera att medlet är säkert. Särskilt får medlet inte innehålla mer än en del på 10 000 av modertinkturen.

Om nya vetenskapliga rön motiverar detta får kommissionen ändra bestämmelserna i första stycket b och c i enlighet med förfarandet i artikel 89.2.

Vid registreringen skall medlemsstaterna fastställa vilken klassificering som skall gälla för utlämnandet av läkemedlet.

▼B

2. De kriterier och procedurregler som fastställts genom kapitel 3, med undantag för artikel 25, skall tillämpas analogiskt på det särskilda förenklade registreringsförfarandet för homeopatika avsedda för djur enligt artikel 17.1, med undantag för bevis på terapeutisk effekt.

▼M1**▼B***Artikel 18*

En ansökan om särskild förenklad registrering kan omfatta en serie medel som härrör från samma stamberedning eller samma stamberedningar. Följande dokumentation skall ingå i ansökan för att särskilt styrka den farmaceutiska kvaliteten och att produkten är likformig från sats till sats:

- Det vetenskapliga namnet, eller ett annat namn som anges i en farmakopé, på den homeopatiska stamberedningen, eller stamberedningarna, tillsammans med ett omnämnande av de olika administrationsvägar, beredningsformer och spädningsgrader som skall registreras.
- Dokumentation som beskriver hur stamberedningen (eller stamberedningarna) framställs och kontrolleras och som styrker dess homeopatiska karaktär med stöd av en adekvat bibliografi. I fråga om homeopatika avsedda för djur, som innehåller biologiska substanser skall dessutom en beskrivning lämnas av de åtgärder som vidtagits för att säkerställa att produkten är fri från patogena organismer.

▼M1

- Tillverknings- och kontrolljournal för varje läkemedelsform och en beskrivning av metoden för utspädning och potensering.

▼B

- Tillverkningstillstånd för det berörda medlet.
- Kopior av eventuella registreringsbevis eller tillstånd som utfärdats för samma medel i andra medlemsstater.

▼M1

- En eller flera modeller av den yttre förpackningen och av läkemedelsbehållaren för de läkemedel som skall registreras.

▼B

- Uppgifter om medlets stabilitet.

▼M1

- Föreslagen karenstid och samtliga nödvändiga intyg.

▼ **M1***Artikel 19*

1. Andra homeopatika avsedda för djur än de som avses i artikel 17.1 skall godkännas i enlighet med artiklarna 12, 13a, 13b, 13c, 13d, och 14.
2. En medlemsstat får inom sitt territorium införa eller behålla särskilda bestämmelser för undersökningar av säkerheten och prekliniska och kliniska prövningar av andra homeopatika avsedda för sällskapsdjur och exotiska djurarter som inte används inom livsmedelsproduktionen än sådana som avses i artikel 17.1 i enlighet med de principer och särdrag som utmärker homeopatin i den medlemsstaten. I detta fall skall medlemsstaten underrätta kommissionen om vilka särskilda bestämmelser som gäller.

▼ **B***Artikel 20*

Detta kapitel skall inte tillämpas på immunologiska homeopatika avsedda för djur.

Bestämmelserna i avdelningarna VI och VII skall tillämpas på homeopatika avsedda för djur.

KAPITEL 3

Förfarande angående godkännande för försäljning▼ **M1***Artikel 21*

1. Medlemsstaterna skall vidta alla åtgärder som är nödvändiga för att se till att förfarandet för beviljande av ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel är avslutat inom högst 210 dagar, efter det att en giltig ansökan inlämnats.

Ansökningar om godkännande för försäljning av samma veterinärmedicinska läkemedel i fler än en medlemsstat skall lämnas in i enlighet med artiklarna 31-43.

2. Om en medlemsstat finner att en ansökan om godkännande för försäljning av samma läkemedel redan granskas i en annan medlemsstat, skall den vägra att pröva ansökan och underrätta sökanden om att artiklarna 31-43 skall tillämpas.

Artikel 22

En medlemsstat som i enlighet med artikel 12.3 n underrättas om att en annan medlemsstat har godkänt ett veterinärmedicinskt läkemedel för vilket en ansökan om godkännande för försäljning har lämnats in i den förstnämnda medlemsstaten skall avslå ansökan om denna inte har lämnats in i enlighet med artiklarna 31-43.

Artikel 23

Vid handläggningen av en ansökan som gjorts enligt artiklarna 12-13d skall följande gälla för en medlemsstats behöriga myndighet:

1. Den skall kontrollera att den dokumentation som bifogats som stöd för ansökan överensstämmer med vad som föreskrivs i artiklarna 12-13d och undersöka om villkoren för att utfärda godkännande för försäljning är uppfyllda.
2. Den får vid ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroller eller ett annat laboratorium som en medlemsstat har anvisat för detta ändamål låta undersöka det veterinärmedicinska läkemedlet, dess utgångsmaterial och, om så erfordras, mellanprodukter eller andra beståndsdelar och förvissa sig om att de kontrollmetoder som använts av tillverkaren och redovisats i ansökningshandlingarna i enlighet med artikel 12.3 första stycket i, är tillfredsställande.
3. Den kan också, särskilt genom att konsultera ett nationellt referenslaboratorium eller gemenskapens referenslaboratorium, kontrollera

▼ M1

att den analysmetod för att fastställa restmängder som sökanden har lagt fram i enlighet med artikel 12.3 j andra strecksatsen är tillfredsställande.

4. Den får i förekommande fall ålägga sökanden att lämna ytterligare uppgifter i fråga om de punkter som räknas upp i artiklarna 12, 13a, 13b, 13c och 13d. När den behöriga myndigheten utnyttjar denna möjlighet skall de i artikel 21 angivna tidsfristerna tillfälligt sluta löpa till dess att begärd komplettering kommit in. Dessa frister slutar också tillfälligt att löpa under den tid som sökanden i förekommande fall beviljas för att inkomma med muntliga eller skriftliga förklaringar.

▼ B*Artikel 24*

Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att

- a) de behöriga myndigheterna förvissas sig om att tillverkarna och de som importerar veterinärmedicinska läkemedel från tredje land är i stånd att genomföra tillverkningen i enlighet med artikel 12.3 d och/eller företa kontroll enligt de metoder som beskrivits i den dokumentation som skall åtfölja ansökan enligt artikel 12.3 i,
- b) de behöriga myndigheterna, när omständigheterna så kräver, får ge tillstånd till tillverkarna och dem som importerar veterinärmedicinska läkemedel från tredje land att till tredje man överlåta vissa steg i tillverkningsproceduren och/eller vissa av de kontroller som avses under punkt a. I så fall skall de behöriga myndigheternas kontroller även innefatta de berörda företagen.

▼ M1*Artikel 25*

1. När ett godkännande för försäljning har beviljats skall den behöriga myndigheten informera innehavaren om den sammanfattning av produktens egenskaper som myndigheten har godkänt.

2. Den behöriga myndigheten skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att den information om det veterinärmedicinska läkemedlet som lämnas, i synnerhet i märkningen och på bipacksedeln, överensstämmer med den sammanfattning av produktens egenskaper som godkändes när godkännandet för försäljning beviljades eller senare.

3. Den behöriga myndigheten skall utan dröjsmål offentliggöra godkännandet för försäljning tillsammans med en sammanfattning av produktens egenskaper för varje veterinärmedicinsk produkt som den har godkänt.

4. Den behöriga myndigheten skall utarbeta ett utredningsprotokoll och kommentarer till dokumentationen i fråga om resultaten av de farmaceutiska undersökningarna, undersökningen av säkerheten, studierna av resthalter och de prekliniska studierna och kliniska prövningen av det aktuella veterinärmedicinska läkemedlet. Utredningsprotokollet skall uppdateras så snart det föreligger ny information som är av betydelse för utvärderingen av det veterinärmedicinska läkemedlets kvalitet, säkerhet och effekt.

Den behöriga myndigheten skall utan dröjsmål offentliggöra utredningsprotokollet tillsammans med en motivering av dess ståndpunkt och efter det att alla uppgifter som rör affärshemligheter har utelämnats.

▼ B*Artikel 26*▼ M1

1. Godkännandet för försäljning får göras avhängigt av att innehavaren av godkännandet på läkemedelsbehållaren och/eller den yttre förpackningen samt i bipacksedeln, om sådan krävs, lämnar andra upplysningar som är viktiga för att tillgodose kravet på säkerhet och skydd för folkhälsan, däribland särskilda försiktighetsåtgärder som skall

▼M1

iakttas vid användningen och andra varningar som föranletts av de kliniska och farmakologiska undersökningar som föreskrivs i artikel 12.3 j och artiklarna 13-13d eller av de erfarenheter som gjorts vid användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet efter det att det släpptes ut på marknaden.

3. I undantagsfall och efter samråd med sökanden får godkännande beviljas på villkor att sökanden inför särskilda förfaranden, särskilt i fråga om det veterinärmedicinska läkemedlets säkerhet, rapportering till de behöriga myndigheter av alla eventuella tillbud i samband med användningen och åtgärder som skall vidtas. Ett sådant godkännande får beviljas endast på objektiva och verifierbara grunder. För att det ursprungliga godkännandet skall fortsätta måste villkoren omprövas årligen.

▼B*Artikel 27*

1. Efter det att godkännande för försäljning meddelats måste innehavaren med iakttagande av de tillverknings- och kontrollmetoder som avses i artiklarna 12.3 d och 12.3 i, ta hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen och vidta de ändringar som kan krävas för att det veterinärmedicinska läkemedlet skall kunna framställas och kontrolleras med allmänt vedertagna vetenskapliga metoder.

Dessa ändringar måste godkännas av de ansvariga myndigheterna i ifrågavarande medlemsstat.

▼M1

2. Den behöriga myndigheten i en medlemsstat får begära att innehavaren av godkännandet skall tillhandahålla substanser i de mängder som krävs för att genomföra kontroller för att spåra restmängder av de berörda veterinärmedicinska läkemedlen.

På den behöriga myndighetens begäran skall innehavaren av godkännandet tillhandahålla sin tekniska sakkunskap för att underlätta genomförande av analysmetoden för resthaltbestämning av de veterinärmedicinska läkemedlen vid det nationella referenslaboratorium som utsetts enligt rådets direktiv 96/23/EG av den 29 april 1996 om införande av kontrollåtgärder för vissa ämnen och rests substanser av dessa i levande djur och i produkter framställda därav ⁽¹⁾.

3. Innehavaren av godkännandet skall omedelbart till den behöriga myndigheten överlämna nya uppgifter som kan medföra ändringar av de uppgifter och handlingar som anges i artiklarna 12.3, 13, 13a, 13b och 14 eller i bilaga I.

Särskilt skall innehavaren omedelbart underrätta den behöriga myndigheten om eventuella förbud eller inskränkningar som utfärdats av de behöriga myndigheterna i något land där det veterinärmedicinska läkemedlet har släppts ut på marknaden och om nya uppgifter som kan påverka bedömningen av nyttan och riskerna för det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga.

För att risk/nyttaförhållandet kontinuerligt skall kunna bedömas får den behöriga myndigheten när som helst begära att innehavaren av godkännandet för försäljning överlämnar uppgifter som visar att risk/nyttaförhållandet fortfarande är gynnsamt.

5. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall för att erhålla ett godkännande omedelbart underrätta de behöriga myndigheterna om de eventuella ändringar som han/hon ämnar göra i de uppgifter eller den dokumentation som avses i artiklarna 12-13d.

⁽¹⁾ EGT L 125, 23.5.1996, s. 10. Direktivet ändrat genom förordning (EG) nr 806/2003 (EUT L 122, 16.5.2003, s. 1).

▼ **M1***Artikel 27a*

Sedan godkännande för försäljning beviljats, skall innehavaren av godkännandet informera den behöriga myndigheten i den medlemsstat som beviljat godkännandet om datum för det veterinärmedicinska läkemedlets faktiska marknadsintroduktion i den medlemsstaten och därvid beakta de olika godkända varianterna av läkemedlet.

Innehavaren skall också meddela den behöriga myndigheten om försäljningen av det veterinärmedicinska läkemedlet upphör tillfälligt eller permanent. Ett sådant meddelande skall, utom i undantagsfall, göras minst två månader innan försäljningen av produkten upphör.

På begäran av den behöriga myndigheten, särskilt i samband med säkerhetsövervakningen, skall innehavaren av godkännandet för försäljning ge den behöriga myndigheten fullständiga upplysningar om försäljningsvolymen för veterinärläkemedlen samt varje uppgift denne har tillgång till beträffande förskrivningsvolymen.

Artikel 28

1. Utan att det påverkar tillämpningen av punkterna 4 och 5 skall ett godkännande för försäljning vara giltigt under fem år.

2. Detta godkännande kan förnyas efter fem år genom att det görs en ny bedömning av risk/nyttaförhållandet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall för detta ändamål lämna en konsoliderad förteckning över samtliga handlingar som lagts fram vad avser kvalitet, säkerhet och effekt, med samtliga ändringar som införts efter det att godkännandet beviljats, minst sex månader innan godkännandet för försäljning upphör att gälla enligt punkt 1. Den behöriga myndigheten får när som helst begära att sökanden lämnar in dessa handlingar.

3. Efter sitt förnyande skall godkännandet för försäljning gälla utan tidsbegränsning, såvida inte den behöriga myndigheten av skäl som är motiverade med hänsyn till säkerhetsövervakningen beslutar om ytterligare ett femårigt förnyande i enlighet med punkt 2.

4. Varje godkännande som inte inom tre år leder till att det veterinärmedicinska läkemedlet faktiskt släpps ut på marknaden i den medlemsstat som beviljat godkännandet skall upphöra att gälla.

5. Om ett godkänt veterinärmedicinskt läkemedel som tidigare släppts ut på marknaden i den medlemsstat som beviljat godkännandet under tre på varandra följande år inte längre faktiskt saluförs i den medlemsstaten skall godkännandet upphöra att gälla för detta läkemedel.

6. I undantagsfall och med hänsyn till skyddet av folk- eller djurhälsan får den behöriga myndigheten bevilja undantag från punkterna 4 och 5. Sådana undantag måste vara vederbörligen motiverade.

▼ **B***Artikel 29*

Godkännandet skall inte inverka på det ansvar enligt allmänna rättsregler som åvilar tillverkaren och i förekommande fall innehavaren av godkännandet för försäljning.

▼ **M1***Artikel 30*

Godkännande för försäljning skall inte beviljas om den dokumentation som lämnas in till de behöriga myndigheterna inte överensstämmer med artiklarna 12-13d och artikel 15.

Godkännande för försäljning skall heller inte beviljas om det efter granskning av de uppgifter och handlingar som anges i artikel 12 och artikel 13.1 framgår att

- a) risk/nyttaförhållandet är ogynnsamt för det veterinärmedicinska läkemedlet vid den användning som godkänns; om ansökan gäller

▼ **M1**

- veterinärmedicinska läkemedel för zooteknisk användning, skall särskild hänsyn tas till fördelarna för djurens hälsa och välbefinnande och för konsumentens säkerhet, eller
- b) det veterinärmedicinska läkemedlet saknar terapeutisk effekt eller att sökanden inte tillfredsställande har dokumenterat den terapeutiska effekten på den djurart som är avsedd att behandlas, eller
 - c) det veterinärmedicinska läkemedlets sammansättning till art och mängd inte överensstämmer med den uppgivna, eller
 - d) den av sökanden angivna karenstiden är otillräckligt dokumenterad eller är för kort för att säkerställa att livsmedel som framställts av de behandlade djuren inte innehåller resthalter som kan utgöra en hälsorisk för konsumenten, eller
 - e) den märkning eller den bipacksedel som sökanden har föreslagit inte uppfyller kraven i detta direktiv, eller
 - f) det veterinärmedicinska läkemedlet saluförs för en användning som är förbjuden enligt andra gemenskapsbestämmelser.

I avvaktan på gemenskapsregler får de behöriga myndigheterna dock vägra att bevilja ett godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel om en sådan åtgärd är nödvändig för att skydda folkhälsan, konsumenternas hälsa eller djurens hälsa.

Sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning skall ansvara för att de handlingar och uppgifter som lämnats in är korrekta.

KAPITEL 4

Förfarande för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande*Artikel 31*

1. En samordningsgrupp skall inrättas för att granska alla frågor som rör godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel i två eller flera medlemsstater i enlighet med förfarandena i detta kapitel. Myndigheten skall tillhandahålla samordningsgruppens sekretariat.
2. Samordningsgruppen skall bestå av en företrädare för varje medlemsstat; denne företrädare skall utses för en förnybar period om tre år. Samordningsgruppens ledamöter får åtföljas av experter.
3. Samordningsgruppen skall själv fastställa sin arbetsordning, som träder i kraft efter tillstyrkan från kommissionen. Arbetsordningen skall offentliggöras.

Artikel 32

1. Den som ansöker om godkännande för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel i fler än en medlemsstat skall lämna in en ansökan baserad på identisk ansökningsdokumentation i dessa medlemsstater. Ansökningsdokumentationen skall innefatta samtliga administrativa uppgifter och den vetenskapliga och tekniska dokumentation som anges i artiklarna 12-14. De bifogade handlingarna skall också innehålla en förteckning över de medlemsstater som berörs av ansökan.

Sökanden skall begära att en medlemsstat fungerar som referensmedlemsstat och utarbetar ett utredningsprotokoll för det veterinärmedicinska läkemedlet i enlighet med punkterna 2 eller 3.

I förekommande fall skall utredningsprotokollet innehålla en bedömning för de ändamål som avses i artikel 13.5 eller artikel 13a.3.

2. Om det veterinärmedicinska läkemedlet redan är godkänt för försäljning när ansökan görs, skall den eller de berörda medlemsstaterna erkänna det godkännande som beviljats av referensmedlemsstaten. För detta ändamål skall innehavaren av godkännandet för försäljning begära att referensmedlemsstaten antingen utarbetar ett utredningsprotokoll för det veterinärmedicinska läkemedlet eller vid behov uppdaterar ett eventuell befintlig utredningsprotokoll.

▼ **M1**

Referensmedlemsstaten skall utarbeta eller uppdatera utredningsprotokollet inom 90 dagar efter mottagandet av en giltig ansökan. Utredningsprotokollet skall, tillsammans med den godkända sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln, sändas till de berörda medlemsstaterna och till sökanden.

3. Om det veterinärmedicinska läkemedlet inte är godkänt när ansökan görs, skall sökanden begära att referensmedlemsstaten utarbetar ett förslag till utredningsprotokoll, ett förslag till sammanfattning av produktens egenskaper och ett förslag till märkning och bipacksedel. Referensmedlemsstaten skall utarbeta dessa förslag inom 120 dagar efter mottagandet av en giltig ansökan och skall sända dem till de berörda medlemsstaterna och till sökanden.

4. Inom 90 dagar efter mottagande av de handlingar som avses i punkterna 2 och 3 skall de berörda medlemsstaterna godkänna utredningsprotokoll, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln, och underrätta referensmedlemsstaten om detta. Referensmedlemsstaten skall konstatera att enighet föreligger, avsluta förfarandet och underrätta sökanden.

5. Varje medlemsstat där en ansökan har lämnats in i enlighet med punkt 1 skall inom 30 dagar efter det att enighet har konstaterats fatta ett beslut i enlighet med det godkända utredningsprotokollet, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln.

Artikel 33

1. Om en medlemsstat på grund av en potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön inte inom den tid som anges i artikel 32.4 kan godkänna utredningsprotokollet, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln, skall den utförligt motivera sitt ställningstagande för referensmedlemsstaten, andra berörda medlemsstater och sökanden. Innehållet i detta meddelande skall omedelbart översändas till samordningsgruppen.

Om en medlemsstat i vilken ansökan har gjorts åberopar de skäl som avses i artikel 71.1 skall den inte längre betraktas som "berörd medlemsstat" i den betydelse som avses i detta kapitel.

2. Vad som utgör en potentiell allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön skall definieras i riktlinjer som skall antas av kommissionen.

3. I samordningsgruppen skall alla de medlemsstater som avses i punkt 1 göra sitt yttersta för att uppnå enighet om vilka åtgärder som skall vidtas. De skall bereda sökanden möjlighet att muntligen eller skriftligen redogöra för sina ståndpunkter. Om medlemsstaterna uppnår enighet inom 60 dagar efter det att meddelandet om oenighet har översänts till gruppen, skall referensmedlemsstaten konstatera att enighet föreligger, avsluta förfarandet och underrätta sökanden. Artikel 32.5 skall tillämpas.

4. Om medlemsstaterna inte har uppnått enighet inom 60 dagar, skall myndigheten utan dröjsmål underrättas, så att förfarandet i artiklarna 36-38 kan tillämpas. En utförlig redovisning av de frågor där enighet inte har kunnat nås och motiven för de olika ståndpunkterna skall översändas till myndigheten. En kopia av denna redovisning skall översändas till sökanden.

5. Så snart sökanden har underrättats om att frågan har hänskjutits till myndigheten, skall han/hon utan dröjsmål förse myndigheten med en kopia av uppgifterna och handlingarna i artikel 32.1 första stycket.

6. I de fall som avses i punkt 4 får de medlemsstater som har godkänt referensmedlemsstatens utredningsprotokoll, sammanfattningen av produktens egenskaper, märkningen och bipacksedeln på sökandens begäran bevilja godkännande för försäljning av det veterinärmedicinska läkemedlet utan att invänta resultatet av förfarandet i artikel 36. Godkännandet för försäljning skall under sådana omständigheter beviljas utan att det påverkar resultatet av förfarandet.

▼M1

Artikel 34

1. Om fler än en ansökning har lämnats in enligt artiklarna 12-14 om godkännande för försäljning av ett visst veterinärmedicinskt läkemedel och olika beslut har fattats i medlemsstaterna beträffande godkännande av det veterinärmedicinska läkemedlet, eller tillfälligt återkallande eller upphävande av godkännandet, får en medlemsstat, kommissionen eller innehavaren av godkännandet för försäljning hänskjuta frågan till Kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (nedan kallad "kommittén") för tillämpningen av förfarandet i artiklarna 36, 37 och 38.

2. För att främja harmonisering av godkända veterinärmedicinska läkemedel i gemenskapen, och stödja syftet med bestämmelserna i artiklarna 10 och 11, skall medlemsstaterna senast den 30 april 2005 till samordningsgruppen översända en förteckning över de veterinärmedicinska läkemedel för vilka harmoniserade sammanfattningar av produktens egenskaper bör utarbetas.

Samordningsgruppen skall med beaktande av medlemsstaternas förslag fastställa en förteckning över veterinärmedicinska läkemedel och översända den till kommissionen.

De veterinärmedicinska läkemedel som finns med i förteckningen skall omfattas av bestämmelserna i punkt 1 enligt en tidsplan som fastställs i samråd med myndigheten.

Kommissionen skall i samarbete med myndigheten, och med hänsyn till berörda parter, fastställa den slutgiltiga förteckningen och tidtabellen.

Artikel 35

1. Medlemsstaterna, kommissionen, sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning skall i särskilda fall, då gemenskapens intressen berörs, hänskjuta frågan till kommittén för tillämpning av förfarandet i artiklarna 36-38, innan beslut fattas om en begäran om godkännande för försäljning, om tillfälligt återkallande eller upphävande av ett godkännande eller om varje annan ändring av villkoren för ett godkännande för försäljning som framstår som nödvändig, i synnerhet för att beakta den information som inhämtats i enlighet med avdelning VII.

Den berörda medlemsstaten eller kommissionen skall klart definiera den fråga som hänskjuts till kommittén för behandling och underrätta sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning om detta.

Medlemsstaterna och sökanden eller innehavaren av godkännandet skall förse kommittén med all tillgänglig information som berör ärendet i fråga.

2. Om den hänskjutna frågan rör en grupp läkemedel eller en terapeutisk klass, får myndigheten begränsa förfarandet till vissa bestämda delar av godkännandet.

I detta fall skall artikel 39 tillämpas på dessa läkemedel endast om de omfattas av de förfaranden för godkännande för försäljning som avses i detta kapitel.

Artikel 36

1. När det hänvisas till förfarandet i denna artikel, skall kommittén behandla den fråga det gäller och avge ett motiverat yttrande inom 60 dagar från det att frågan hänsköts till den.

När frågor hänskjuts till kommittén enligt artiklarna 34 och 35 får kommittén dock förlänga denna tidsfrist med ytterligare högst 90 dagar, med beaktande av synpunkter från de berörda innehavarna av godkännanden för försäljning.

I brådskande fall får kommittén på förslag från sin ordförande medge att tidsfristen förkortas.

▼M1

2. Kommittén skall utse en av sina ledamöter som rapportör vid behandlingen av en fråga. Kommittén får även utse oberoende experter för att inhämta råd i särskilda frågor. När kommittén utser experter skall den definiera dessas uppdrag och ange inom vilken tid uppdragen skall vara avslutade.

3. Innan kommittén avger sitt yttrande skall den bereda innehavaren av godkännandet för försäljning möjlighet att lämna muntliga eller skriftliga förklaringar inom en tidsfrist som kommittén skall fastställa.

Kommitténs yttrande skall åtföljas av ett förslag till sammanfattning av produktens egenskaper och förslag till märkning och bipacksedel.

Kommittén får vid behov anmoda varje annan person att lämna information i frågan till den.

Kommittén får förlänga tidsfristen i punkt 1 för att ge sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning tid att utarbeta sina förklaringar.

4. Myndigheten skall utan dröjsmål underrätta sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning om kommittén i sitt yttrande finner att

- ansökan inte uppfyller kriterierna för godkännande för försäljning, eller att
- den sammanfattning av produktens egenskaper som sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning föreslagit i enlighet med artikel 14 bör ändras, eller att
- godkännandet bör beviljas på vissa villkor av hänsyn till förhållanden som den anser väsentliga för en säker och effektiv användning av det veterinärmedicinska läkemedlet, däribland även frågor som rör säkerhetsövervakning, eller att
- ett godkännande för försäljning bör återkallas tillfälligt, ändras eller upphävas.

Inom 15 dagar efter att ha mottagit yttrandet får sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning skriftligen underrätta myndigheten om sin önskan att begära en förnyad prövning av yttrandet. I så fall skall han/hon utförligt redovisa skälen till sin begäran för myndigheten inom 60 dagar efter det att yttrandet mottagits.

Kommittén skall inom 60 dagar efter att ha mottagit skälen till begäran göra en förnyad prövning av sitt yttrande i enlighet med bestämmelserna i artikel 62.1 fjärde stycket i förordning (EEG) nr 726/2004. Skälen till slutsatserna skall bifogas det utredningsprotokoll som avses i punkt 5 i den här artikeln.

5. Inom 15 dagar efter det att kommitténs slutliga yttrande har antagits skall myndigheten överlämna det till medlemsstaterna, kommissionen och sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning tillsammans med en rapport om utredningen av det veterinärmedicinska läkemedlet och skälen till kommitténs slutsatser.

Om yttrandet tillstyrker att godkännande för försäljning beviljas eller upprätthålls för det aktuella läkemedlet, skall följande handlingar bifogas yttrandet:

- a) Ett förslag till sammanfattning av produktens egenskaper i enlighet med artikel 14. Om så är nödvändigt skall det i detta förslag tas hänsyn till skillnader i veterinära förhållanden mellan medlemsstaterna.
- b) Eventuella villkor som skall gälla för godkännandet i enlighet med punkt 4.
- c) Uppgifter om eventuella rekommenderade villkor eller begränsningar avseende en säker och effektiv användning av veterinärläkemedlet.
- d) Förslag till märkning och bipacksedel.

▼ M1*Artikel 37*

Kommissionen skall, inom 15 dagar efter det att den mottagit yttrandet, utarbeta ett förslag till beslut om ansökan med beaktande av gemenskapslagstiftningen.

Om det i förslaget till beslut uppges att det veterinärmedicinska läkemedlet skall godkännas för försäljning, skall de handlingar som avses i artikel 36.5 andra stycket bifogas.

Om förslaget till beslut, i undantagsfall, inte överensstämmer med myndighetens yttrande, skall kommissionen även bifoga en utförlig förklaring av skälen till denna skiljaktighet.

Utkastet till beslut skall tillställas medlemsstaterna och sökanden eller innehavaren av godkännandet för försäljning.

▼ B*Artikel 38*▼ M1

1. Kommissionen skall fatta ett slutligt beslut i enlighet med förfarandet i artikel 89.3 och detta skall ske inom 15 dagar efter det att förfarandet har avslutats.

▼ B

2. Arbetsordningen för den ständiga kommitté som inrättas i artikel 89.1 skall anpassas med beaktande av de uppgifter som kommittén åläggs genom detta kapitel.

Denna anpassning skall omfatta följande:

— Ständiga kommitténs yttrande skall lämnas skriftligt, utom i de fall som avses i artikel 37 tredje stycket.

▼ M1

— Medlemsstaterna skall ha 22 dagar på sig för att till kommissionen lämna skriftliga synpunkter på förslaget till beslut. Om beslutet är brådskande får dock ordföranden fastställa en kortare tidsfrist, med hänsyn till hur brådskande frågan är. Denna tidsfristen skall endast i undantagsfall vara kortare än fem dagar.

— Varje medlemsstat skall skriftligt kunna begära att förslaget till beslut diskuteras i den ständiga kommittén vid ett plenarsammanträde.

▼ B

Om kommissionen finner att de skriftliga anmärkningar som lämnats av en medlemsstat väcker betydelsefulla nya frågor av vetenskaplig eller teknisk natur som inte behandlats i myndighetens yttrande, skall ordföranden avbryta förfarandet och återremittera förslaget till myndigheten för vidare behandling.

De bestämmelser som krävs för att genomföra denna punkt skall antas av kommissionen enligt det förfarande som fastställs i artikel 89.2.

▼ M1

3. Beslut enligt punkt 1 skall riktas till alla medlemsstater och meddelas innehavaren av godkännandet för försäljning eller sökanden för kännedom. De berörda medlemsstaterna och referensmedlemsstaten skall med hänvisning till beslutet inom 30 dagar efter det att beslut har meddelats antingen bevilja eller återkalla godkännandet för försäljning eller göra de ändringar som krävs för att följa beslutet. De skall underrätta kommissionen och myndigheten om detta.

▼ B*Artikel 39*

1. Då innehavaren av försäljningstillståndet för ett veterinärmedicinskt läkemedel ansöker om ändring av ett godkännande för försäljning, som meddelats enligt detta kapitel, skall ansökan ställas till samtliga medlemsstater som tidigare godkänt det veterinärmedicinska läkemedlet i fråga.

▼B

Kommissionen skall i samråd med myndigheten besluta om lämpliga förfaranden för granskning av ändringar av villkoren i godkännandet för försäljning.

▼M1**▼B**

Dessa förfaranden skall antas av kommissionen genom en tillämpningsförfordning enligt det förfarande som fastställs i artikel 89.2.

2. Då kommissionens skiljedomsförfarande skall tillämpas, skall förfarandet i artiklarna 36, 37 och 38 i tillämpliga delar gälla ändringar i godkännanden för försäljning.

Artikel 40

1. Om en medlemsstat finner att det av hänsyn till skyddet av människors eller djurs hälsa eller av miljön är nödvändigt att ändra villkoren i ett godkännande för försäljning, som meddelats enligt bestämmelserna i detta kapitel, eller att tillfälligt eller slutgiltigt återkalla det, skall denna medlemsstat utan dröjsmål hänskjuta ärendet till myndigheten för tillämpning av förfarandet i artiklarna 36-38.

2. Utan att detta skall påverka bestämmelserna i artikel 35, får medlemsstaten i undantagsfall, då skyndsamma åtgärder är av avgörande betydelse för skyddet av människors eller djurs hälsa eller av miljön, tillfälligt förbjuda försäljning och användning av läkemedlet inom dess territorium i avvaktan på det definitiva beslutet. Medlemsstaten skall senast följande vardag underrätta kommissionen och övriga medlemsstater om skälen till sin åtgärd.

Artikel 41

Artiklarna 39 och 40 skall analogt gälla veterinärmedicinska läkemedel som före den 1 januari 1995 godkänkts av medlemsstaterna efter yttrande från kommittén enligt artikel 4 i direktiv 87/22/EEG.

Artikel 42

1. Myndigheten skall publicera en årlig rapport om tillämpningen av de förfaranden som fastställs i detta kapitel och överlämna denna rapport för kännedom till Europaparlamentet och rådet.

▼M1

2. Kommissionen skall åtminstone vart tionde år offentliggöra en rapport om de erfarenheter som har gjorts på grundval av förfarandena i detta kapitel och föreslå eventuella ändringar som kan behövas för att förbättra dessa förfaranden. Kommissionen skall lägga fram rapporten för Europaparlamentet och rådet.

Artikel 43

Artikel 33.4, 33.5 och 33.6 samt artiklarna 34-38 skall inte tillämpas på de homeopatika avsedda för djur som avses i artikel 17.

Artiklarna 32-38 skall inte tillämpas på de homeopatika avsedda för djur som avses i artikel 19.2.

▼B

AVDELNING IV

TILLVERKNING - IMPORT*Artikel 44*

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel på deras territorium sker med tillstånd. Detta tillverkningstillstånd skall likaså krävas för veterinärmedicinska läkemedel avsedda för export.

2. Det tillstånd som åsyftas i punkt 1 krävs oavsett om tillverkningen avser hela produkten, vissa steg i tillverkningsprocessen eller de olika förfarandena för uppdelning, förpackning eller presentation.

▼B

Sådant tillstånd skall dock inte krävas för beredning, uppdelning, ändring av förpackning eller presentation när dessa förfaranden utförs uteslutande i samband med utlämnande till enskilda av farmaceuter på apotek eller av andra personer som enligt gällande föreskrifter inom medlemsstaterna är behöriga att ombesörja sådana förfaranden.

3. Tillstånd enligt punkt 1 krävs också för import till en medlemsstat från tredje land. Denna avdelning och artikel 83 skall tillämpas på samma sätt på sådan import som på tillverkning.

Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att veterinärmedicinska läkemedel som förts in till deras territorium från tredje land och som är avsedda för en annan medlemsstat åtföljs av en kopia av det tillstånd som avses i punkt 1.

▼M1

4. Medlemsstaterna skall sända en kopia av de tillstånd som avses i punkt 1 till myndigheten. Myndigheten skall föra in den informationen i den gemenskapsdatabas som avses i artikel 80.6.

▼B*Artikel 45*

För tillstånd till tillverkning krävs minst följande:

- a) Att sökanden specificerar vilka veterinärmedicinska läkemedel och läkemedelsformer som skall tillverkas eller importeras jämte platsen där tillverkningen och/eller kontrollen skall äga rum.
- b) Att sökanden förfogar över ändamålsenliga och tillräckliga utrymmen för tillverkning eller import av produkterna samt teknisk utrustning och kontrollmöjligheter som motsvarar de författningsenliga krav i fråga om tillverkning, kontroll och förvaring av läkemedlen som medlemsstaten har ställt upp i enlighet med artikel 24.
- c) Att sökanden bland sina anställda har minst en person med den kompetens som avses i artikel 52.

I sin ansökan skall sökanden lämna uppgifter som styrker att han uppfyller dessa fordringar.

Artikel 46

1. Den behöriga myndigheten i medlemsstaten skall inte utfärda tillstånd till tillverkning förrän den genom undersökningar som utförs av dess företrädare har försäkrat sig om riktigheten hos de uppgifter som lämnats i enlighet med artikel 45.

2. I syfte att säkerställa att de krav som åsyftas i artikel 45 uppfylls får som villkor för tillståndet krävas att sökanden uppfyller vissa förpliktelser som åläggs antingen när tillståndet utfärdas eller vid senare tidpunkt.

3. Tillståndet skall gälla endast för de lokaler som beskrivits i ansökan och endast för de veterinärmedicinska läkemedel och läkemedelsformer som angivits i samma ansökan.

Artikel 47

Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder säkerställa att tiden för förfarandet för att bevilja tillstånd till tillverkning inte överskrider 90 dagar räknat från den dag då ansökan kom in till den behöriga myndigheten.

Artikel 48

Om innehavaren av tillståndet till tillverkning skulle begära ändring i något av de förhållanden som avses i artikel 45 första stycket a och b, får handläggningstiden för detta ärende inte överskrida 30 dagar. Undantagsvis kan denna tid utsträckas till 90 dagar.

▼B*Artikel 49*

Medlemsstatens behöriga myndighet får kräva att sökanden lämnar kompletterande uppgifter enligt artikel 45 samt om den person med särskild kompetens som avses i artikel 52. I de fall den behöriga myndigheten begagnar sig av denna möjlighet skall de i artiklarna 47 och 48 angivna tidsfristerna flyttas fram tills de kompletterande uppgifterna har lämnats.

Artikel 50

Den som innehar tillstånd till tillverkning skall minst vara skyldig att

- a) ha tillgång till personal med sådan behörighet som föreskrivits i medlemsstaten såväl i fråga om tillverkning som kontroll,
- b) lämna ut de godkända veterinärmedicinska läkemedlen endast i enlighet med den lagstiftning som gäller i de berörda medlemsstaterna,
- c) lämna besked i förväg till den behöriga myndigheten om de ändringar som han kan önska göra i fråga om någon eller några av de uppgifter som lämnats i enlighet med artikel 45, och i alla händelser omedelbart underrätta den behöriga myndigheten i fall den person med särskild behörighet som avses i artikel 52 oväntat skulle ersättas med någon annan,
- d) medge att företrädare för medlemsstatens behöriga myndighet när som helst bereds tillträde till hans lokaler,
- e) möjliggöra för den person med särskild behörighet som avses i artikel 52 att fullgöra sina åligganden, särskilt genom att ställa alla nödvändiga hjälpmedel till hans förfogande,

▼M1

- f) rätta sig efter principerna och riktlinjerna för god tillverkningssed för läkemedel och därvid som aktiva substanser endast använda utgångsmaterial som tillverkats i enlighet med de detaljerade riktlinjerna för god tillverkningssed för utgångsmaterial,

▼B

- g) föra utförliga register över alla veterinärmedicinska läkemedel som levererats av honom, inklusive prover, i enlighet med destinationslandets lagstiftning. För varje transaktion skall minst följande uppgifter registreras, oavsett om den utförts mot betalning:

- Datum.
- Det veterinärmedicinska läkemedlets namn.
- Levererad mängd.
- Mottagarens namn och adress.
- Satsnummer.

Dessa register skall hållas tillgängliga för inspektion av de ansvariga myndigheterna under en tid av minst tre år.

▼M1*Artikel 50a*

1. I detta direktiv avses med tillverkning av aktiva substanser som används som utgångsmaterial dels fullständig eller partiell tillverkning eller import av en aktiv substans som används som utgångsmaterial (i enlighet med definitionen i del 2 avsnitt C i bilaga I), dels de olika åtgärder som utförs bl.a. av distributörer av utgångsmaterial i fråga om delning, packning eller presentation före införlivandet med ett veterinärmedicinskt läkemedel, inbegripet ompackning eller ommärkning.

2. Varje ändring som kan behövas för att anpassa bestämmelserna i denna artikel till den tekniska och vetenskapliga utvecklingen skall antas i enlighet med förfarandet i artikel 89.2.

▼B*Artikel 51*

De principer om och riktlinjer för god tillverkningssed för veterinärmedicinska läkemedel som avses i artikel 50 f skall ges formen av ett direktiv i enlighet med det förfarande som fastställts i artikel 89.2.

Utförliga riktlinjer skall, i enlighet med dessa principer, offentliggöras genom kommissionens försorg och revideras när så krävs för att ta hänsyn till vetenskapliga och tekniska framsteg.

▼M1

Principer för god tillverkningssed för aktiva substanser som används som utgångsmaterial enligt artikel 50 f skall antas i form av detaljerade riktlinjer.

Kommissionen skall också offentliggöra riktlinjer om form för och innehåll i det tillstånd som avses i artikel 44.1, de rapporter som avses i artikel 80.3 och om form för och innehåll i det intyg om god tillverkningssed som avses i artikel 80.5.

▼B*Artikel 52*

1. Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder se till att innehavaren av tillståndet till tillverkning stadigvarande och fortlöpande har tillgång till minst en person med den särskilda kompetens som föreskrivs i artikel 53, med särskild uppgift att svara för de åligganden som räknas upp i artikel 55.

2. Om innehavaren av tillståndet själv uppfyller villkoren enligt artikel 53, kan han personligen åta sig de uppgifter som annars åligger den som avses i punkt 1 ovan.

*Artikel 53***▼M1**

1. Medlemsstaterna skall se till att den person med särskild kompetens som avses i artikel 52.1 uppfyller de krav som avses i punkterna 2 och 3.

▼B

2. Personen med särskild kompetens skall inneha diplom, certifikat eller annat bevis på formella kvalifikationer som uppnåtts efter genomgången högskoleutbildning eller annan utbildning som i medlemsstaten betraktas som likvärdig. Utbildningen skall omfatta åtminstone fyra års teoretiska och praktiska studier inom en av de vetenskapliga disciplinerna: farmaci, medicin, veterinärmedicin, kemi, farmaceutisk kemi och teknologi, eller biologi.

Minimilängden för högskoleutbildningen får minskas till tre och ett halvt år, om högskoleutbildningen följs av en teoretisk och praktisk utbildning på minst ett år som innefattar minst sex månaders praktik på ett för allmänheten öppet apotek och som avslutas med en examen på högskolenivå.

Om det i medlemsstaten parallellt existerar två högskoleutbildningar eller motsvarande och den ena sträcker sig över fyra år och den andra över tre år, varvid treårskursen leder till diplom, certifikat eller annat formellt utbildningsbevis efter fullbordad högskoleutbildning eller motsvarande, skall den senare anses uppfylla villkoret om utbildningslängd enligt första stycket, under förutsättning att de diplom, certifikat eller formella utbildningsbevis som utfärdats efter genomgång av respektive utbildning betraktas såsom likvärdiga av staten ifråga.

Utbildningen skall omfatta teoretiska och praktiska studier med inriktning på åtminstone ämnesområdena

- tillämpad fysik
- allmän och oorganisk kemi
- organisk kemi
- analytisk kemi
- farmaceutisk kemi, inklusive analys av läkemedel

▼B

- allmän och tillämpad biokemi (medicinsk)
- fysiologi
- mikrobiologi
- farmakologi
- farmaceutisk teknologi
- toxikologi
- farmakognosi (studiet av innehållsämnen och effekterna av de aktiva substanserna i naturligt förekommande ämnen av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung).

Studierna i dessa ämnen skall avvägas så att den studerande blir i stånd att fullgöra de åligganden som specificerats i artikel 55.

Skulle något av de diplom, certifikat eller andra formella utbildningsbevis som nämns i första stycket inte motsvara vad som föreskrivs i denna punkt skall den behöriga myndigheten i medlemsstaten se till att den som berörs kan styrka att han besitter de kunskaper inom de berörda ämnesområdena som krävs för tillverkning och kontroll av veterinärmedicinska läkemedel.

3. Personen med särskild kompetens skall ha minst två års praktisk erfarenhet hos ett eller flera företag som är godkända tillverkare, där aktiviteterna varit kvalitativ analys av läkemedel, kvantitativ analys av aktiva substanser och sådan testning och kontroll som är nödvändig för att säkerställa kvaliteten på veterinärmedicinska läkemedel.

Praktikens längd får minskas med ett år om högskoleutbildningen omfattar minst fem år, och med ett och ett halvt år om sistnämnda utbildning omfattar minst sex år.

*Artikel 54***▼M1**

1. En person som i en medlemsstat utförde de uppgifter som avses i artikel 52.1 vid den tidpunkt då direktiv 81/851/EEG blev tillämpligt, men som inte uppfyller kraven enligt artikel 53, skall ha rätt att fortsätta att utföra dessa uppgifter inom gemenskapen.

▼B

2. Den som innehar diplom, certifikat eller något annat formellt utbildningsbevis, som utfärdats efter genomgången högskoleutbildning eller en utbildning som man i ifrågavarande medlemsstat anser likvärdig inom en vetenskaplig disciplin som enligt landets lagstiftning gör honom kvalificerad att fullgöra de uppgifter som åligger en person som avses i artikel 52, får, om han påbörjat sin utbildning före den 9 oktober 1981, anses kvalificerad att inom den medlemsstaten fullgöra de åligganden som tillkommer den som avses i artikel 52, förutsatt att han före den 9 oktober 1991 kan hänvisa till minst två års erfarenhet i ett eller flera företag som innehar tillstånd till tillverkning. Härmed avses tillverkningskontroll och/eller kvalitativ eller kvantitativ analys av aktiva substanser samt sådan undersökning och kontroll under direkt ledning av en i artikel 52 avsedd person som behövs för att säkerställa kvaliteten hos veterinärmedicinska läkemedel.

Om personen i fråga förvärvat praktisk erfarenhet av det slag som åsyftas i första stycket innan den 9 oktober 1971, skall ytterligare ett års praktik enligt villkoren i första stycket fullgöras av honom omedelbart innan han anlitas för de uppgifter som här avses.

Artikel 55

1. Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder se till att den person med särskild kompetens som avses i artikel 52, utan att det inverkar menligt på hans förhållande till innehavaren av tillståndet till tillverkning, i samband med förfaranden som åsyftas i artikel 56 bär ansvaret för

- a) att varje tillverkningsbatch av veterinärmedicinska läkemedel som framställts i den berörda medlemsstaten har tillverkats och kontrollerats i enlighet med den lagstiftning som gäller i medlemsstaten och i överensstämmelse med villkoren för försäljningstillståndet,

▼M1

- b) att varje tillverkningssats av veterinärmedicinska läkemedel som kommer från tredje land, även om tillverkningen har skett i gemenskapen, har undergått en fullständig kvalitativ analys i en medlemsstat, en kvantitativ analys av åtminstone alla de aktiva substanserna och alla andra undersökningar eller kontroller som krävs för att garantera de veterinärmedicinska läkemedlens kvalitet i enlighet med de krav som legat till grund för godkännandet för försäljning.

▼B

De tillverkningssatser av veterinärmedicinska läkemedel som genomgått sådan kontroll i en medlemsstat skall undantas från nämnda kontroller om de när de förs ut på marknaden i en annan medlemsstat åtföljs av ett analysbesked som undertecknats av en person med den särskilda kompetensen.

2. I fråga om veterinärmedicinska läkemedel som importeras från ett tredje land, med vilket gemenskapen har träffat lämpliga föranstaltningar för att säkerställa att läkemedelstillverkaren tillämpar normer för god tillverkningssed som minst är likvärdiga med dem som fastställts av gemenskapen samt att de kontroller, som avses i punkt 1 första stycket b, har utförts i exportlandet, får personen med särskild kompetens befrias från sitt ansvar att utföra dessa kontroller.

3. I samtliga fall, och särskilt när de veterinärmedicinska läkemedlen släpps ut till försäljning, gäller att den som har särskild kompetens måste intyga, i en journal eller annan likvärdig handling som upprättats för detta ändamål, att varje tillverkningssats uppfyller bestämmelserna i denna artikel. Journalen eller den därmed likvärdiga handlingen skall hållas aktuell i takt med produktionen och hållas disponibel för kontrollmyndighetens företrädare under den tid som fastställts i medlemsstatens bestämmelser och i varje fall under minst fem år.

Artikel 56

Medlemsstaterna skall säkerställa att de åligganden fullgörs som ankommer på den som har särskild kompetens enligt artikel 52. Detta kan ske antingen genom lämpliga myndighetsåtgärder eller genom uppställande av yrkesetiska regler.

Medlemsstaterna får föreskriva att en sådan person interimistiskt kan avstängas efter det att ett administrativt eller disciplinärt förfarande har inletts mot honom på grund av hans underlåtenhet att fullgöra sina skyldigheter.

Artikel 57

Bestämmelserna i denna avdelning skall tillämpas på homeopatika avsedda för djur.

AVDELNING V

ETIKETTERING OCH PACKSEDLAR*Artikel 58*

1. ►**M1** Utom när det gäller de läkemedel som avses i artikel 17.1 skall den behöriga myndigheten godkänna läkemedelsbehållaren och den yttre förpackningen för veterinärmedicinska läkemedel. Följande information skall framgå med tydlig text på förpackningen och överensstämma med de uppgifter och handlingar som skall lämnas i enlighet med artiklarna 12-13d och i sammanfattningen av produktens egenskaper: ◀

▼M1

- a) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn åtföljt av styrka och läkemedelsform. Den gängse benämningen skall anges om läkemedlet endast innehåller en aktiv substans och om dess namn är ett fantasinamn.

▼ M1

- b) En deklARATION av de aktiva substanserna med angivande av såväl art som mängd per dosenhet eller, beroende på administreringsätt, för en bestämd volym eller viktenhet med användning av de gängse benämningarna.

▼ B

- c) Tillverkarens satsnummer.
d) Numret på godkännandet för försäljning.

▼ M1

- e) Namn eller firma och stadigvarande adress eller driftställe för innehavaren av godkännandet för försäljning och i förekommande fall dennes företrädare.
f) De djurarter för vilka det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett samt administreringsätt och, vid behov, administreringsväg. En tom yta skall lämnas där den föreskrivna doseringen kan anges.
g) Karenstiden för veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur skall anges för samtliga berörda djurarter och för olika livsmedelsprodukter (kött och slaktbiprodukter, ägg, mjölk, honung), inbegripet uppgift om när denna tidsperiod är lika med noll.

▼ B

- h) Utgångsdatum i klartext.
i) Särskilda förvaringsföreskrifter, i förekommande fall.

▼ M1

- j) Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffande av oanvända läkemedel eller av avfall som härrör från veterinärmedicinska läkemedel om så erfordras, samt en hänvisning till lämpliga och befintliga insamlingssystem.

▼ B

- k) Uppgifter som måste anges enligt artikel 26.1, i förekommande fall.

▼ M1

- l) Texten ”Enbart för behandling av djur” eller, för de läkemedel som avses i artikel 67, texten ”Enbart för behandling av djur - tillhandahålls endast efter förskrivning från veterinär”.

▼ B

2. Läkemedelsform och mängdangivelse genom vikt, volym eller antal dosenheter behöver endast anges på den yttre förpackningen.
3. Bestämmelserna i bilaga 1, del 1 avsnitt A skall, i den mån de berör den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av veterinärmedicinska läkemedel med avseende på aktiva substanser, gälla beträffande de uppgifter som skall lämnas enligt punkt 1 b.
4. De uppgifter som nämns i punkt 1 f-1 l skall anges på den yttre förpackningen och på läkemedelsbehållaren på språket eller språken i det land där läkemedlen släpps ut på marknaden.

▼ M1

5. För de läkemedel för vilka godkännande för försäljning beviljats enligt förordning (EG) nr 726/2004 får medlemsstaterna tillåta eller kräva att den yttre förpackningen innehåller ytterligare upplysningar om distribution, innehav, försäljning eller nödvändiga försiktighetsåtgärder, under förutsättning att dessa upplysningar inte strider mot gemenskapslagstiftningen eller mot villkoren för godkännandet för försäljning, och att de inte är av reklamkaraktär.

Dessa ytterligare uppgifter skall lämnas i en ruta med blå ram, för att de klart skall kunna skiljas från de uppgifter som föreskrivs i punkt 1.

▼ **B***Artikel 59*▼ **M1**

1. I fråga om ampuller skall de uppgifter som räknas upp i artikel 58.1 anges på den yttre förpackningen. På läkemedelsbehållarna räcker det med

▼ **B**

- det veterinärmedicinska läkemedlets namn,
- mängden aktiva substanser,
- administreringsväg,
- tillverkarens satsnummer,
- utgångsdatum,
- påskriften ”Enbart för behandling av djur”.

▼ **M1**

2. I fråga om andra små endosbehållare än ampuller, på vilka det inte är möjligt att ange uppgifterna enligt punkt 1, skall föreskrifterna i artikel 58.1-58.3 gälla endast för den yttre förpackningen.

3. De uppgifter som nämns i punkt 1 tredje och sjätte strecksatserna skall anges på den yttre förpackningen och på läkemedelsbehållaren på språket eller språken i det land där läkemedlet har släppts ut på marknaden.

Artikel 60

När yttre förpackning saknas skall samtliga uppgifter som enligt artiklarna 58 och 59 skall finnas där i stället anges på läkemedelsbehållaren.

▼ **B***Artikel 61*▼ **M1**

1. En bipacksedel skall ingå i förpackningen, såvida inte alla uppgifter som krävs enligt denna artikel återges på läkemedelsbehållaren eller den yttre förpackningen. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att bipacksedeln endast avser det veterinärmedicinska läkemedel som den packats med. Bipacksedeln skall vara avfattad så att den kan förstås av allmänheten och på det eller de officiella språken i den medlemsstat där läkemedlet saluförs.

Bestämmelsen i första stycket hindrar inte att bipacksedeln avfattas på flera språk, förutsatt att samma uppgifter anges på alla språk.

De behöriga myndigheterna får undanta enskilda veterinärmedicinska läkemedel från kravet på att märkningen och bipacksedeln skall innehålla vissa uppgifter samt att bipacksedeln skall vara avfattade på det eller de officiella språken i den medlemsstat där produkten har släppts ut på marknaden, om läkemedlet är avsett att enbart administreras av en veterinär.

2. De behöriga myndigheterna skall godkänna bipacksedeln. Den skall innehålla minst följande information i den angivna ordningen, och den skall överensstämja med de uppgifter och handlingar som lämnats i enlighet med artiklarna 12-13d och i den godkända sammanfattningen av produktens egenskaper:

- a) Namn eller firma och stadigvarande adress eller säte för innehavaren av godkännandet för försäljning och för tillverkaren, och i förekommande fall innehavarens företrädare.
- b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn åtföljt av styrka och läkemedelsform. Den gängse benämningen skall anges om läkemedlet endast innehåller en aktiv substans och om dess namn är ett fantasinamn. När läkemedlet godkänns i enlighet med förfarandet i artiklarna 31-43 och har olika namn i de olika medlemsstaterna, skall det ingå en förteckning över de namn som godkänts i varje medlemsstat.

▼ **B**

- c) Huvudsakliga terapeutiska indikationer.

▼B

- d) Kontraindikationer och biverkningar i den mån dessa uppgifter är nödvändiga för användning av det veterinärmedicinska läkemedlet.
- e) De djurarter för vilka det veterinärmedicinska läkemedlet är avsett, doseringen för varje djurart, administrerings sätt och administreringsväg och anvisning om hur läkemedlet konkret skall användas, om så är nödvändigt.
- f) Den läkemedelsfria tiden, även om den är noll, i fråga om veterinärmedicinska läkemedel som administreras till livsmedelsproducerande djur.
- g) Särskilda förvaringsföreskrifter, i förekommande fall.
- h) Uppgifter som måste anges i enlighet med artikel 26.1, i förekommande fall.
- i) Särskilda försiktighetsåtgärder vid bortskaffandet av oanvända läkemedel eller avfall som härrör från läkemedel, om så erfordras.

▼M1*Artikel 62*

Om någon bryter mot bestämmelserna i denna avdelning och trots skriftlig uppmaning underlåter att rätta sig efter dessa, får de behöriga myndigheterna i medlemsstaten tillfälligt återkalla eller upphäva godkännandet för försäljning.

▼B*Artikel 63*

Medlemsstaternas krav vad gäller villkor för distribution till allmänheten, utsättande av priser på veterinärmedicinska läkemedel och immateriella rättigheter skall inte påverkas av bestämmelserna i denna avdelning.

Artikel 64

1. Utan att det påverkar tillämpningen av punkt 2 skall homeopatika avsedda för djur vara *försedda med etikett i överensstämmelse med bestämmelserna i denna avdelning* och skall kunna kännas igen genom texten "homeopatikum för veterinärmedicinskt bruk" som tryckts tydligt och lättläst på etiketten.

▼M1

2. Förutom att texten "homeopatiskt läkemedel för veterinärmedicinskt bruk utan erkända terapeutiska indikationer" skall anges tydligt, skall märkningen och i förekommande fall bipacksedeln, för sådana homeopatiska läkemedel som avses i artikel 17.1 endast innehålla följande uppgifter:

- Det vetenskapliga namnet på stamprodukten (eller stamprodukterna) åtföljt av utspädningsgraden, med användning av symbolerna i den farmakopé som används i enlighet med artikel 1.8. Om ett homeopatikum avsett för djur består av två eller flera stamprodukter, får märkningen innehålla det vetenskapliga namnet förutom ett fantasinamn.

▼B

- Namn på och adress till innehavaren av godkännandet för försäljning av produkten samt, i tillämpliga fall, tillverkaren.
- Administrationsätt och, om så är nödvändigt, administrationsväg.
- Utgångsdatum i klartext (månad, år).
- Beredningsform.
- Försäljningsförpackningens innehåll.
- Eventuella särskilda lagringsföreskrifter.
- Avsedd djurart.
- Om så är nödvändigt, en särskild varningstext beträffande medlet.
- Tillverkarens satsnummer.
- Registreringsnummer.

▼M1

AVDELNING VI

**INNEHAV, DISTRIBUTION OCH DETALJFÖRSÄLJNING AV
VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL****▼B***Artikel 65*

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att partihandel med veterinärmedicinska läkemedel sker med tillstånd och se till att handläggningstiden för en ansökan om tillstånd inte överskrider 90 dagar räknat från det datum då den ansvariga myndigheten tar emot ansökan.

Medlemsstaterna får också medge undantag för leverans av små mängder av veterinärmedicinska läkemedel från en detaljist till en annan.

2. För distributionstillstånd krävs att sökanden har tillgång till personal med teknisk kompetens och lämpliga och tillräckliga lokaler i enlighet med de krav som fastställts i den berörda medlemsstaten i fråga om lagerhållning och hantering av veterinärmedicinska läkemedel.

3. Den som innehar distributionstillstånd skall åläggas att föra noggranna register. Minst följande uppgifter skall noteras i fråga om varje inkommande och utgående transaktion:

- a) Datum.
- b) Det veterinärmedicinska läkemedlets exakta identitet.
- c) Tillverkarens satsnummer; utgångsdatum.
- d) Erhållen eller levererad mängd.
- e) Leverantörens eller mottagarens namn och adress.

Minst en gång om året skall göras en ingående granskning för att jämföra in- och utgående leveranser med den aktuella lagersituationen, varvid alla avvikelser skall noteras.

Register skall hållas tillgängliga för granskning av de ansvariga myndigheterna under en tid av minst tre år.

▼M1

3a. Innehavaren av ett distributionstillstånd skall ha en beredskapsplan som garanterar att det vid behov är möjligt att genomföra en snabb indragning av ett läkemedel efter beslut av de behöriga myndigheterna eller genom åtagande i samarbete med tillverkaren av läkemedlet i fråga eller med innehavaren av godkännandet för försäljning.

▼B

4. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att partihandlare levererar veterinärmedicinska läkemedel endera till personer som innehar tillstånd att bedriva detaljhandel enligt artikel 66 eller till andra personer som har rätt att ta emot veterinärmedicinska läkemedel från partihandlare.

▼M1

5. En distributör som inte är innehavare av godkännandet för försäljning och som importerar ett läkemedel från en annan medlemsstat skall meddela innehavaren av godkännandet för försäljning och den behöriga myndigheten i den medlemsstat dit läkemedlet skall importeras om sin avsikt att importera det. För läkemedel som inte omfattas av ett godkännande i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 skall underrättelsen till den behöriga myndigheten inte påverka tilläggförfaranden som föreskrivs i den medlemsstatens lagstiftning.

▼B*Artikel 66*

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att detaljhandel med veterinärmedicinska läkemedel endast bedrivs av

▼B

personer som innehar tillstånd till sådan verksamhet enligt den berörda medlemsstatens lagstiftning.

2. ► **M1** Var och en som har rätt i enlighet med punkt 1 att tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel skall vara skyldig att föra utförliga register över receptbelagda veterinärmedicinska läkemedel, och följande uppgifter skall noteras för alla in- och utgående transaktioner: ◀

- a) Datum.
- b) De veterinärmedicinska läkemedlens exakta namn eller beteckning.
- c) Tillverkarens satsnummer.
- d) In- och utgående kvantitet.
- e) Namn och adress på leverantören eller mottagaren.
- f) Om relevant, namn och adress på den förskrivande veterinären jämte en kopia av receptet.

Minst en gång årligen skall det göras en grundlig revision och inkommande och utgående läkemedel skall stämmas av mot dem som vid tillfället i fråga finns i lager, varvid alla avvikelser skall noteras.

▼M1

Dessa register skall hållas tillgängliga för granskning av de behöriga myndigheterna under en tid av fem år.

3. Medlemsstaterna får inom det egna territoriet tillåta att veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur och som endast kan fås mot veterinärrecept, lämnas ut av, eller under överinseende av, en registrerad person som svarar för kvalifikationer, registerföring och rapportering i den utsträckning som krävs enligt nationell lagstiftning. Medlemsstaterna skall underrätta kommissionen om de relevanta nationella bestämmelserna. Denna bestämmelse gäller inte utlämnande av veterinärmedicinska läkemedel för oral eller parenteral behandling av bakterieinfektioner.

▼B*Artikel 67***▼M1**

Utan att det påverkar tillämpningen av strängare gemenskapsrättsliga eller nationella bestämmelser i fråga om utlämnande av veterinärmedicinska läkemedel skall, av hänsyn till människors och djurs hälsa, krävas recept för utlämnande till allmänheten av följande veterinärmedicinska läkemedel:

▼B

- a) Läkemedel som omfattas av officiella begränsningar sådana som
 - begränsningar på grund av tillämpning av FN-konventioner som rör narkotiska och psykotropa substanser,
 - begränsningar i användningen av veterinärmedicinska läkemedel på grund av gemenskapsrätten.

▼M1

aa) Veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur.

Medlemsstaterna får dock bevilja undantag från detta krav enligt de kriterier som fastställts i enlighet med förfarandet i artikel 89.2.

Medlemsstaterna får fortsätta att tillämpa nationella bestämmelser fram till

- i) tillämpningsdatum för det beslut som antagits i enlighet med första stycket, eller
- ii) den 1 januari 2007 om inget sådant beslut antagits senast den 31 december 2006.

▼B

- b) Läkemedel som kräver särskild försiktighet från veterinärens sida för att undvika all onödig risk för
- den djurart som medlet är avsett för,
 - den som administrerar läkemedlen till djuret,

▼M1

▼B

— miljön.

- c) De läkemedel som är avsedda för behandlingar eller sjukdomsprocesser som kräver en på förhand ställd exakt diagnos eller vilkas användning kan vålla effekter som förhindrar eller försvårar efterföljande diagnostiska eller terapeutiska åtgärder.

▼M1

- d) Officinella beredningar enligt artikel 3.2 b avsedda för livsmedelsproducerande djur.

Medlemsstaterna skall vidta alla nödvändiga åtgärder avseende receptbelagda läkemedel för att se till att den mängd som föreskrivs och lämnas ut begränsas till vad som är nödvändigt för den aktuella behandlingen eller terapin.

Dessutom krävs recept för sådana nya veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en aktiv substans vars användning i veterinärmedicinska läkemedel har varit tillåten i mindre än fem år.

▼B*Artikel 68*

1. Medlemsstaterna skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att se till att endast personer med tillstånd i enlighet med gällande nationella lagstiftning innehar eller har uppsikt över veterinärmedicinska läkemedel eller substanser som kan användas som veterinärmedicinska läkemedel med anabola, antiinfektösa, antiparasitära, antiinflammatoriska, hormonella eller psykotropa egenskaper.

2. Medlemsstaterna skall föra register över tillverkare och försäljare med tillstånd att inneha aktiva substanser med de egenskaper som avses i punkt 1, och som kan användas för framställning av veterinärmedicinska läkemedel. De berörda personerna måste föra utförliga register över alla transaktioner med substanser som kan användas för framställning av veterinärmedicinska läkemedel och hålla dessa register tillgängliga för inspektion av de ansvariga myndigheterna under en tid av minst tre år.

3. Alla ändringar som behöver göras i den förteckning över substanser som avses i punkt 1 skall verkställas i enlighet med den procedur som avses i artikel 89.2.

*Artikel 69***▼M1**

Medlemsstaterna skall se till att de personer som äger eller håller livsmedelsproducerande djur kan styrka inköp, innehav och administration av veterinärmedicinska läkemedel för dessa djur under en period på fem år efter administreringen, bl.a. när djuret slaktas under femårsperioden.

▼B

Medlemsstaterna får i synnerhet kräva att minst följande uppgifter registreras:

- a) Datum.
- b) Det veterinärmedicinska läkemedlets namn.
- c) Mängd.
- d) Namn och adress på den som levererat det veterinärmedicinska läkemedlet.
- e) Identifiering av de djur som behandlats.

▼B*Artikel 70***▼M1**

Genom undantag från artikel 9 och utan att det påverkar tillämpningen av artikel 67 skall medlemsstaterna se till att veterinärer som tjänstgör i en annan medlemsstat har rätt att medföra och administrera till djur mindre mängder som inte överstiger dagsbehovet av andra veterinärmedicinska läkemedel än immunologiska veterinärmedicinska läkemedel, om dessa läkemedel inte är godkända för användning inom den medlemsstat i vilken han tjänstgör (nedan kallad "värdlandet"), på följande villkor:

▼B

- a) Försäljningstillstånd i enlighet med artiklarna 5, 7 och 8 har utfärdats av de ansvariga myndigheterna i den medlemsstat i vilken veterinären tjänstgör.
- b) De veterinärmedicinska läkemedlen transporteras av veterinären i tillverkarens originalförpackning.
- c) De veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att ges till livsmedelsproducerande djur har samma kvalitativa och kvantitativa sammansättning i fråga om aktiva substanser som de läkemedel som godkänts i enlighet med artiklarna 5, 7 och 8 i den medlemsstat som utgör värdland.
- d) En veterinär som tjänstgör i en annan medlemsstat skall ta del av de yrkesetiska regler som gäller i den medlemsstaten. Han skall se till att den läkemedelsfria tid som angivits på märkningen av det veterinärmedicinska läkemedlet ifråga iakttas, såvida han inte har goda skäl hävda att en längre läkemedelsfri tid bör tillämpas för att stå i överensstämmelse med dessa yrkesetiska regler.
- e) Veterinären skall till ägare eller vårdare av de djur som behandlas i den medlemsstat som är värdland endast tillhandahålla veterinärmedicinska läkemedel som är tillåtna i enlighet med bestämmelserna i värdlandet. Härvid skall han tillhandahålla endast vad som är nödvändigt för de djur han behandlar och endast de minimikvantiteter av veterinärmedicinska läkemedel som krävs för att genomföra behandlingen av de berörda djuren.
- f) Veterinären skall åläggas att föra en utförlig journal över de djur som behandlas, diagnos, vilka veterinärmedicinska läkemedel som administreras, vilken dosering som tillämpas, behandlingstidens längd och vilken läkemedelsfri tid som tillämpas. Dessa anteckningar skall hållas tillgängliga för de ansvariga myndigheterna i värdlandet under en period av minst tre år.
- g) Det totala sortimentet och de mängder av veterinärmedicinska läkemedel som veterinären för med sig skall inte överstiga vad som i allmänhet krävs för att täcka det dagliga behovet i enlighet med god veterinärsed.

Artikel 71

1. I frånvaro av särskild gemenskapslagstiftning om användning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel för utrotning eller kontroll av djursjukdomar kan en medlemsstat i enlighet med sin nationella lagstiftning förbjuda tillverkning, import, innehav, försäljning tillhandahållande och/eller användning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel inom hela eller en del av sitt territorium, om det kunnat fastställas att

- a) administrering av läkemedlet till djur inverkar på genomförandet av ett nationellt program för diagnos, kontroll eller utrotning av någon djursjukdom eller orsakar svårigheter när det gäller att fastställa frånvaro av någon förorening hos levande djur eller i livsmedel eller i andra produkter som erhållits från behandlade djur,
- b) den sjukdom som läkemedlet avser att framkalla immunitet emot i stort sett saknas inom det berörda territoriet.

▼ M1

Medlemsstaten får också åberopa bestämmelserna i första stycket för att avslå en ansökan om godkännande för försäljning i enlighet med ett sådant decentraliserat förfarande som avses i artiklarna 31-43.

▼ B

2. De ansvariga myndigheterna i medlemsstaten skall underrätta kommissionen om samtliga fall på vilka bestämmelserna i punkt 1 tillämpas.

AVDELNING VII

SÄKERHETSÖVERVAKNING*Artikel 72*

1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att främja att misstänkta biverkningar av veterinärmedicinska läkemedel anmäls till de ansvariga myndigheterna.

▼ M1

2. Medlemsstaterna får föreskriva särskilda krav för veterinärer och annan hälso- och sjukvårdspersonal i fråga om rapportering av misstänkta allvarliga eller oväntade biverkningar och biverkningar hos människor.

▼ B*Artikel 73***▼ M1**

Medlemsstaterna skall ha ett system för säkerhetsövervakning för att säkerställa att lämpliga och harmoniserade föreskrifter avseende de veterinärmedicinska läkemedel som är godkända i gemenskapen antas, med beaktande av de uppgifter som framkommit om misstänkta biverkningar av veterinärmedicinska läkemedel vid normal användning. Detta system skall användas för att samla in information som är av betydelse för kontrollen av veterinärmedicinska läkemedel, särskilt i fråga om sådana biverkningar hos djur och människor som är förbundna med användningen av veterinärmedicinska läkemedel, samt för att vetenskapligt utvärdera denna information.

▼ B

Informationen skall kopplas till tillgängliga uppgifter om försäljning och förskrivning av veterinärmedicinska läkemedel.

▼ M1

Medlemsstaterna skall se till att lämplig information som samlas in med hjälp av detta system överlämnas till de andra medlemsstaterna och till myndigheten. Informationen skall registreras i den databas som avses i artikel 57.1 andra stycket k i förordning (EG) nr 726/2004 och skall ständigt vara tillgänglig för alla medlemsstater och utan dröjsmål för allmänheten.

▼ B

I detta system skall också beaktas all tillgänglig information som rör brist på förutsedd effektivitet, icke avsedd användning ("off-label"-användning), bedömning av karenperioden och om potentiella miljöproblem som kan förorsakas av användning av läkemedlet, som kan ha betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlen, och tolkningen skall göras i enlighet med de riktlinjer från kommissionen som avses i artikel 77.1.

▼ M1*Artikel 73a*

De behöriga myndigheterna skall kontinuerligt kontrollera förvaltningen av de medel som avsatts för säkerhetsövervakning, kommunikationsnät och marknadsövervakning i syfte att säkerställa deras oberoende.

▼B*Artikel 74*

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall fortlöpande och oavbrutet till sitt förfogande ha en person som är ansvarig för säkerhetsövervakning och som har lämpliga kvalifikationer.

▼M1

Denna kvalificerade person skall vara hemmahörande i gemenskapen och skall ansvara för följande:

▼B

- a) Upprättande och vidmakthållande av ett system som säkerställer att information om samtliga misstänkta biverkningar som rapporteras till företagets personal och representanter samlas in och granskas så att de finns tillgängliga på åtminstone ett ställe inom gemenskapen.
- b) Utarbetande av de rapporter till de ansvariga myndigheterna, som avses i artikel 75, i en form som dessa myndigheter kan fastställa enligt de riktlinjer som avses i artikel 77.1.
- c) Säkerställande av att varje begäran från de ansvariga myndigheterna om kompletterande information som är nödvändig för att bedöma nyttan och riskerna med ett veterinärmedicinskt läkemedel besvaras fullständigt och utan dröjsmål, även i de fall informationen gäller försäljningsvolymen eller antal förskrivningar av det aktuella veterinärmedicinska läkemedlet.
- d) De ansvariga myndigheternas tillhandahållande av eventuella ytterligare uppgifter som har betydelse för bedömningen av nyttan och riskerna med ett veterinärmedicinskt läkemedel, inbegripet relevant information om övervakningsundersökningar efter det att produkten släppts ut på marknaden.

▼M1*Artikel 75*

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall föra detaljerade register över samtliga misstänkta biverkningar inom gemenskapen eller i tredje land.

Uppgifterna om dessa biverkningar skall, utom i undantagsfall, lämnas i form av en rapport som förmedlas på elektronisk väg och i överensstämmelse med riktlinjerna i artikel 77.1.

2. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall registrera alla misstänkta allvarliga biverkningar och biverkningar hos människor som kan hänföras till användningen av veterinärmedicinska läkemedel och som har kommit till dennes kännedom, samt omgående rapportera dem till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där biverkningen inträffat, och senast 15 dagar efter det att informationen mottogs.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall också registrera alla misstänkta allvarliga biverkningar och biverkningar hos människor som kan knytas till användningen av veterinärmedicinska läkemedel, som denne rimligen borde känna till, och omgående rapportera dem till den behöriga myndigheten i den medlemsstat där händelsen inträffat, och senast 15 dagar efter det att informationen mottogs.

3. Innehavaren av godkännandet för försäljning skall se till att alla misstänkta allvarliga eller oförutsedda biverkningar och misstänkta biverkningar hos människor och varje misstänkt överföring av ett smittämnen via ett veterinärmedicinska läkemedel som inträffar i tredje land omgående och senast 15 dagar efter det att informationen mottogs rapporteras i enlighet med de riktlinjer som avses i artikel 77.1, så att de finns tillgängliga för myndigheten och de behöriga myndigheterna i de medlemsstater där det veterinärmedicinska läkemedlet är godkänt för försäljning.

4. Med avvikelse från punkterna 2 och 3 skall innehavaren av godkännandet för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel som omfattas av direktiv 87/22/EEG eller som har omfattats av förfarandet för godkännande för försäljning enligt artiklarna 31 och 32 i det här direktivet eller som omfattas av förfarandena i artiklarna 36, 37 och

▼M1

38 i det här direktivet, dessutom se till att alla misstänkta allvarliga biverkningar och biverkningar hos människor som inträffar inom gemenskapen rapporteras så att dessa uppgifter finns tillgängliga för referensmedlemsstaten eller för en behörig myndighet som utsetts till referensmedlemsstat. Referensmedlemsstaten skall ansvara för analys och uppföljning av sådana biverkningar.

5. Om inte andra krav har fastställts som villkor för godkännandet för försäljning, eller fastställts senare i enlighet med de riktlinjer som avses i artikel 77.1, skall rapporter om alla biverkningar överlämnas till de behöriga myndigheterna i form av en periodisk säkerhetsrapport, omedelbart efter begäran eller åtminstone var sjätte månad efter det att godkännandet för försäljning beviljades fram till utsläppandet på marknaden. Periodiska säkerhetsrapporter skall även överlämnas omedelbart efter begäran eller åtminstone var sjätte månad under de första två åren efter det första utsläppandet på marknaden och en gång om året under de följande två åren. Därefter skall rapporterna överlämnas vart tredje år eller omedelbart efter begäran.

De periodiska säkerhetsrapporterna skall innehålla en vetenskaplig utvärdering av det veterinärmedicinska läkemedlets risk/nyttaförhållande.

6. Ändringar i punkt 5 kan antas i enlighet med förfarandet i artikel 89.2 mot bakgrund av den erfarenhet som vunnits i samband med tillämpningen.

7. Efter det att godkännandet för försäljning beviljats får innehavaren av detta godkännande begära en ändring av de perioder som avses i punkt 5 i denna artikel, i enlighet med förfarandet i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 ⁽¹⁾.

8. Innehavare av godkännanden för försäljning får inte ge allmänheten information som rör säkerhetsövervakningen om dennes godkända veterinärläkemedel, utan att först eller vid samma tillfälle underrättat den behöriga myndigheten.

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall alltid se till att informationen presenteras objektivt och utan att vara missledande.

Medlemsstaterna skall vidta nödvändiga åtgärder för att se till att en innehavare av ett godkännande för försäljning som åsidosätter dessa skyldigheter kan bli föremål för effektiva, proportionella och avskräckande påföljder.

▼B*Artikel 76***▼M1**

1. Myndigheten skall tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen upprätta ett nätverk för databehandling för att underlätta utbytet av information om säkerhetsövervakningen av veterinärmedicinska läkemedel som saluförs inom gemenskapen, i syfte att låta alla behöriga myndigheter ta del av informationen samtidigt.

▼B

2. Med hjälp av det nätverk som avses i punkt 1 skall medlemsstaterna säkerställa att rapporter om misstänkta allvarliga biverkningar och biverkningar hos människor, enligt de riktlinjer som avses i artikel 77.1, som inträffat på deras territorium görs tillgängliga för myndigheten och övriga medlemsstater utan dröjsmål och inte i något fall senare än 15 dagar efter det att de anmälts.

3. Medlemsstaterna skall säkerställa att rapporter om misstänkta allvarliga biverkningar och biverkningar hos människor som inträffat på deras territorium görs tillgängliga för innehavaren av godkännandet för försäljning utan dröjsmål och inte i något fall senare än 15 dagar efter det att de anmälts.

⁽¹⁾ EUT L 159, 27.6.2003, s. 1.

▼B*Artikel 77*

1. För att underlätta informationsutbytet om säkerhetsövervakning inom gemenskapen skall kommissionen i samråd med myndigheten, medlemsstaterna och berörda parter utforma riktlinjer för hur rapporter om biverkningar skall samlas in, kontrolleras och presenteras, inbegripet tekniska krav för informationsutbyte på elektronisk väg om veterinärmedicinsk säkerhetsövervakning i enlighet med internationellt godkänd terminologi.

▼M1

I enlighet med riktlinjerna skall innehavaren av godkännandet för försäljningen vid översändandet av rapporterna om biverkningar använda en internationellt vedertagen veterinärmedicinsk terminologi.

Kommissionen skall offentliggöra dessa riktlinjer och de skall utformas med hänsyn till det internationella harmoniseringsarbete som utförs på säkerhetsövervakningens område.

▼B

2. För tolkning av de definitioner som avses i artikel 1.10-1.16 och de principer som beskrivs i denna avdelning skall innehavaren av godkännandet för försäljning och de ansvariga myndigheterna hänvisas till de riktlinjer som avses i 1.

Artikel 78

1. Om en medlemsstat efter att ha utvärderat uppgifter som rör säkerhetsövervakning av veterinärmedicinska läkemedel kommer till slutsatsen att ett godkännande för försäljning bör dras in tillfälligt, återkallas eller ändras för att begränsa indikationerna eller tillgängligheten, ändra posologin, lägga till en kontraindikation eller en ny försiktighetsåtgärd, skall den utan dröjsmål underrätta myndigheten, de övriga medlemsstaterna och innehavaren av godkännandet för försäljning.

▼M1

2. Om en brådskande åtgärd är nödvändig för att skydda djurs eller människors hälsa får den berörda medlemsstaten tillfälligt återkalla godkännandet för försäljning av ett veterinärmedicinskt läkemedel, förutsatt att myndigheten, kommissionen och övriga medlemsstater underrättas om detta senast följande vardag.

3. När myndigheten underrättas i enlighet med punkterna 1 och 2 skall den lämna sitt yttrande så snabbt som möjligt beroende på hur brådskande frågan är.

På grundval av detta yttrande kan kommissionen begära att alla medlemsstater där det veterinärmedicinska läkemedlet saluförs omedelbart vidtar tillfälliga åtgärder.

Slutliga åtgärder skall antas i enlighet med det förfarande som avses i artikel 89.3.

▼B*Artikel 79*

Varje ändring som kan visa sig nödvändig för att anpassa bestämmelserna i artiklarna 72-78 med hänsyn till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen skall antas enligt förfarandet i artikel 89.2.

AVDELNING VIII

ÖVERVAKNING OCH SANKTIONER*Artikel 80***▼M1**

1. Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten skall genom upprepade inspektioner och vid behov inspektioner utan förvarning och, när det är lämpligt, genom att ge ett officiellt läkemedelslaboratorium eller ett annat laboratorium som anvisats för

▼M1

detta ändamål i uppdrag att göra stickprovskontroller se till att de rättsliga kraven i fråga om veterinärmedicinska läkemedel uppfylles.

Den behöriga myndigheten får också utan förvarning genomföra inspektioner hos tillverkare av aktiva substanser som används som utgångsmaterial vid tillverkning av veterinärmedicinska läkemedel och i lokaler som tillhör innehavare av godkännanden för försäljning, om den anser att det finns skäl att förmoda att bestämmelserna i artikel 51 inte följs. Sådana inspektioner får också göras på begäran av en annan medlemsstat, kommissionen eller myndigheten.

För att kontrollera att de uppgifter som lämnats för erhållande av ett intyg om överensstämmelse är förenliga med monografierna i Europeiska farmakopén får standardiseringsorganet för nomenklatur och kvalitetsnormer enligt konventionen om utarbetande av en europeisk farmakopé ⁽¹⁾ (Europeiska direktionen för läkemedelskvalitet) vända sig till kommissionen eller myndigheten för att begära en sådan inspektion när utgångsmaterialet är föremål för en monografi i Europeiska farmakopén.

Den behöriga myndigheten i den berörda medlemsstaten får göra en inspektion hos en tillverkare av utgångsmaterial på tillverkarens egen begäran.

Sådana inspektioner skall genomföras av bemyndigade tjänstemän vid den behöriga myndigheten, med befogenhet att

- a) inspektera enheter för tillverkning och försäljning och varje laboratorium som innehavare av tillverkningstillstånd har anförtrott uppgiften att svara för de kontroller som avses i artikel 24,
- b) ta prov även med syfte att få en oberoende analys utförd av ett officiellt läkemedelslaboratorium eller av ett annat laboratorium som en medlemsstat anvisat för detta ändamål,
- c) granska alla handlingar av betydelse för inspektionen under iakttagande av de bestämmelser som gällde i medlemsstaterna den 9 oktober 1981 gäller i medlemsstaterna och som innebär inskränkningar i rätten att kräva beskrivning av tillverkningsmetod,
- d) inspektera affärslokaler, register och dokument hos innehavarna av godkännanden för försäljning eller hos varje företag som av innehavaren fått i uppdrag att genomföra de åtgärder som beskrivs i avdelning VII, särskilt i artiklarna 74 och 75.

▼B

2. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att de tillverkningsprocesser som används vid tillverkningen av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är fullständigt validerade och att likformigheten från sats till sats är säkerställd.

▼M1

3. Efter varje sådan inspektion som avses i punkt 1 skall de godkända företrädare som företräder den behöriga myndigheten rapportera huruvida de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som avses i artikel 51, eller i förekommande fall, de krav som anges i avdelning VII efterlevs. Innehållet i dessa rapporter skall överlämnas till den tillverkare eller innehavare av godkännande för försäljning som varit föremål för inspektionen.

4. Utan att det påverkar tillämpningen av eventuella överenskomelser mellan gemenskapen och tredje land får en medlemsstat, kommissionen eller myndigheten begära att en tillverkare som är etablerad i ett tredje land underkastar sig en sådan inspektion som avses i punkt 1.

5. Inom 90 dagar efter en sådan inspektion som avses i punkt 1 skall ett intyg om god tillverkningssed utfärdas för tillverkaren, om inspektionen leder till slutsatsen att tillverkaren följer de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som fastställs i gemenskapslagstiftningen.

⁽¹⁾ EGT L 158, 25.6.1994, s. 19.

▼M1

Om en inspektion görs på begäran av Europeiska farmakopén skall det, om det är tillämpligt, utfärdas ett intyg om överensstämmelse med monografin i farmakopén.

6. Medlemsstaterna skall införa de intyg om god tillverkningssed som de utfärdar i en gemenskapsdatabas som myndigheten skall föra på gemenskapens vägnar.

7. Om en sådan inspektion som avses i punkt 1 leder till slutsatsen att tillverkaren inte följer de principer och riktlinjer för god tillverkningssed som fastställs i gemenskapslagstiftningen, skall en uppgift om detta införas i den gemenskapsdatabas som avses i punkt 6.

▼B*Artikel 81*

1. Medlemsstaterna skall genom lämpliga åtgärder se till att innehavaren av godkännande för försäljning och, i förekommande fall innehavaren av tillverkningstillstånd, styrker att kontroll av det veterinärmedicinska läkemedlet och/eller beståndsdelarna jämföras mellan steg i tillverkningsprocessen har verkställts enligt de metoder som redovisades i anslutning till ansökan om godkännande för försäljning.

2. Vid tillämpning av punkt 1 får medlemsstaterna ålägga dem som ansvarar för försäljning av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel att tillställa de ansvariga myndigheterna kopior av samtliga undersökningsprotokoll, undertecknade av en person med särskild kompetens i enlighet med artikel 55.

Innehavaren av godkännande för försäljning för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel skall se till att ett tillräckligt antal representativa prover av varje sats av de veterinärmedicinska läkemedlen hålls i lager åtminstone fram till utgångsdatum och skall på begäran omgående överlämna prover till de ansvariga myndigheterna.

▼M1*Artikel 82*

1. Om en medlemsstat anser det nödvändigt av hänsyn till djurs eller människors hälsa, får den ålägga innehavaren av godkännandet för försäljning av ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel att, innan läkemedlet sätts i omlopp, lämna in prover på produkten och/eller läkemedlet för analys vid ett officiellt laboratorium för läkemedelskontroller.

2. På de behöriga myndigheternas begäran skall innehavaren av godkännandet för försäljning skyndsamt tillhandahålla de prov som avses i punkt 1 tillsammans med de undersökningsprotokoll som avses i artikel 81.2.

Den behöriga myndigheten skall informera övriga medlemsstater där det veterinärmedicinska läkemedlet är godkänt och Europeiska direktionen för läkemedelskvalitet om sin avsikt att kontrollera den eller de aktuella satserna.

I så fall får inte de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat tillämpa bestämmelserna i punkt 1.

3. Efter att ha granskat de undersökningsprotokoll som avses i artikel 81.2 skall det laboratorium som har ansvaret för undersökningarna, på de tillhandahållna proverna göra om samtliga prov som tillverkaren genomfört på den färdiga produkten i enlighet med bestämmelserna om detta i akten för beviljandet av ett godkännande för försäljning.

Förteckningen över de prover som skall göras om av det laboratorium som har ansvaret för undersökningen kan begränsas till de mest motiverade proven, under förutsättning att medlemsstaterna är eniga om det, och i förekommande fall i samråd med Europeiska direktionen för läkemedelskvalitet.

▼M1

För sådana veterinärmedicinska immunologiska läkemedel som är föremål för ett godkännande för försäljning enligt förordning (EG) nr 726/2004 får förteckningen över de prover som skall upprepas inte begränsas utan tillstyrkande av myndigheten.

4. Samtliga berörda medlemsstater skall godta resultaten av dessa prover.

5. Medlemsstaterna skall, utom när kommissionen har fått meddelande om att analyserna kräver längre tid, se till att ifrågavarande undersökning slutförs inom 60 dagar efter det att proverna mottagits.

Den behöriga myndigheten skall inom samma tidsfrist meddela resultaten av dessa prover till de berörda medlemsstaterna, Europeiska direktionen för läkemedelskvalitet, innehavaren av godkännandet och i förekommande fall även tillverkaren.

Om en behörig myndighet konstaterar att en sats av ett veterinärmedicinskt immunologiskt läkemedel inte överensstämmer med tillverkarens undersökningsprotokoll eller med de villkor som fastställts för beviljande av godkännande för försäljning skall den vidta alla nödvändiga åtgärder gentemot innehavaren av godkännandet för försäljning och i förekommande fall tillverkaren, samt informera andra medlemsstater där det veterinärmedicinska läkemedlet är godkänt.

▼B*Artikel 83*

1. ►**M1** De behöriga myndigheterna i medlemsstaterna skall tillfälligt återkalla, upphäva, dra tillbaka eller ändra godkännandet för försäljning om följande står klart: ◀

▼M1

a) Risk/nyttaförhållandet är ogynnsamt för det veterinärmedicinska läkemedlet vid den användning som godkänts, särskilt med hänsyn till djurens hälsa och välbefinnande och konsumentens säkerhet, om godkännandet gäller veterinärmedicinska läkemedel för zooteknisk användning.

▼B

b) Det har inte någon terapeutisk effekt på de djurarter för vilka det är avsett att användas.

c) Dess kvalitativa och kvantitativa sammansättning överensstämmer inte med vad som uppgivits.

d) Den rekommenderade läkemedelsfria tiden är för kort för att säkerställa att livsmedel som erhållits från behandlade djur inte innehåller några restmängder som kan utgöra en hälsorisk för konsumenten.

e) Det veterinärmedicinska läkemedlet saluförs för en användning som är förbjuden enligt andra gemenskapsbestämmelser.

▼M1

f) De uppgifter som har lämnats i ansökningshandlingarna i enlighet med artiklarna 12-13d och artikel 27 är oriktiga.

▼B

g) De kontroller som avses i artikel 81.1 har inte utförts.

▼M1

I avvaktan på gemenskapsregler får de behöriga myndigheterna vägra meddela godkännande för ett veterinärmedicinskt läkemedel, om detta är nödvändigt för att skydda folkhälsan, konsumenternas hälsa eller djurens hälsa.

▼B

2. ►**M1** De behöriga myndigheterna i medlemsstaterna skall tillfälligt återkalla, upphäva, dra tillbaka eller ändra godkännandet för försäljning om det står klart att ◀

▼M1

a) de uppgifter till stöd för ansökan som avses i artiklarna 12-13d inte har ändrats i enlighet med artikel 27.1 och 27.5,

▼B

b) ny information av det slag som avses i artikel 27.3 inte har lämnats till de behöriga myndigheterna.

Artikel 84

1. Utan att det påverkar tillämpningen av artikel 83 skall medlemsstaterna vidta alla nödvändiga åtgärder för att se till att tillhandahållandet av ett veterinärmedicinskt läkemedel förbjuds och det berörda läkemedlet dras in från marknaden när

▼M1

a) det står klart att nytta/riskförhållandet är ogynnsamt för det veterinärmedicinska läkemedlet vid den användning som godkänts, särskilt med hänsyn till nyttan för djurens hälsa och välbefinnande samt till säkerheten och fördelarna för konsumenternas hälsa, om godkännandet gäller veterinärmedicinska läkemedel för zooteknisk användning,

▼B

- b) det veterinärmedicinska läkemedlet inte har någon terapeutisk effekt på de djurarter som behandlingen var avsedd för,
- c) den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av det veterinärmedicinska läkemedlet inte är såsom uppgivits,
- d) den rekommenderade läkemedelsfria tiden är otillräcklig för att säkerställa att livsmedel som erhållits från behandlade djur inte innehåller restmängder som kan utgöra en hälsorisk för konsumenten,
- e) de kontroller som avses i artikel 81.1 inte har verkställts eller något annat krav eller åliggande som rör beviljandet av tillverknings-tillstånd inte har uppfyllts.
2. Den behöriga myndigheten kan begränsa förbudet mot tillhandahållande och indragningen från marknaden till att gälla enbart de ifrågasatta tillverkningsstaterna.

Artikel 85

1. Den behöriga myndigheten i en medlemsstat skall tillfälligt dra in eller återkalla tillverknings-tillståndet för en produktkategori eller för alla produkter, om något av de krav som fastställts i enlighet med artikel 45 inte längre uppfylls.

2. Vid underlåtenhet att följa bestämmelserna om tillverkning eller import från tredje land får den behöriga myndigheten i en medlemsstat, utöver de åtgärder som föreskrivits i artikel 84, antingen tillfälligt dra in rätten att tillverka eller importera ett veterinärmedicinskt läkemedel från tredje land eller tillfälligt dra in eller återkalla tillverknings-tillståndet för en produktkategori eller för alla produkter.

▼M1

3. Medlemsstaterna skall förbjuda reklam riktad till allmänheten för veterinärmedicinska läkemedel som

- a) i enlighet med artikel 67 är receptbelagda,
- b) innehåller psykotropa eller narkotiska ämnen som dem som omfattas av Förenta nationernas konventioner från 1961 och 1971.

▼B*Artikel 86*

Bestämmelserna i denna avdelning skall gälla för homeopatika avsedda för djur.

Artikel 87

Medlemsstaterna skall vidta alla åtgärder för att uppmuntra veterinärer och andra berörda yrkesutövare att rapportera till de ansvariga myndigheterna om alla oönskade effekter av veterinärmedicinska läkemedel.

AVDELNING IX

STÄNDIG KOMMITTÉ*Artikel 88*

De ändringar som är nödvändiga för att anpassa bilaga 1 med hänsyn till de tekniska framstegen skall antas i enlighet med det förfarande som anges i artikel 89.2.

Artikel 89

1. Kommissionen skall biträdas av en ständig kommitté för veterinärmedicinska läkemedel för anpassning till tekniska framsteg av direktiven för avskaffande av tekniska handelshinder inom sektorn veterinärmedicinska läkemedel, nedan kallad ständiga kommittén.

▼M1

2. När det hänvisas till denna punkt skall artiklarna 5 och 7 i beslut 1999/468/EG tillämpas, med beaktande av bestämmelserna i artikel 8 i det beslutet.

Den tid som avses i artikel 5.6 i beslut 1999/468/EG skall vara tre månader.

3. När det hänvisas till denna punkt skall artiklarna 4 och 7 i beslut 1999/468/EG tillämpas, med beaktande av bestämmelserna i artikel 8 i det beslutet.

Den tid som avses i artikel 4.3 i beslut 1999/468/EG skall vara en månad.

4. Den ständiga kommittén skall själv anta sin arbetsordning. Denna arbetsordning skall offentliggöras.

▼B

AVDELNING X

ALLMÄNNA BESTÄMMELSER**▼M1***Artikel 90*

Medlemsstaterna skall vidta alla åtgärder som är nödvändiga för att se till att de berörda behöriga myndigheterna utbyter lämplig information, i synnerhet sådan som är av betydelse för att se till att kraven för de tillstånd som avses i artikel 44, de intyg som avses i artikel 80.5 eller för godkännanden för försäljning uppfylls.

På motiverad begäran skall medlemsstaterna utan dröjsmål till de behöriga myndigheterna i en annan medlemsstat överlämna de rapporter som avses i artikel 80.3.

Resultaten av de inspektioner som avses i artikel 80.1 och som genomförs av inspektörer från den berörda medlemsstaten skall vara giltiga i gemenskapen.

I sådana undantagsfall då en medlemsstat av tungt vägande skäl med hänsyn till människors eller djurs hälsa, inte kan godta resultatet av en inspektion enligt artikel 80.1, skall den medlemsstaten skyndsamt underrätta kommissionen och myndigheten. Myndigheten skall underrätta den berörda medlemsstaten.

▼M1

När kommissionen underrättas om dessa tungt vägande skäl kan den, efter samråd med de berörda medlemsstaterna, begära att inspektören vid den behöriga kontrollmyndigheten genomför en ny inspektion; denne inspektör får då åtföljas av två inspektörer från medlemsstater som inte berörs av meningsskiljaktigheten.

▼B*Artikel 91*

1. Varje medlemsstat skall vidta alla lämpliga åtgärder för att se till att myndigheten omedelbart delges beslut om godkännande för försäljning jämte alla beslut att vägra eller återkalla försäljningstillstånd, att upphäva beslut att avslå eller återkalla ett godkännande för försäljning, att förbjuda leverans eller att dra in en produkt från marknaden tillsammans med de skäl på vilka dessa beslut grundas.

2. Innehavaren av godkännande för försäljning skall vara skyldig att utan dröjsmål underrätta medlemsstaterna om varje åtgärd som vidtagits av honom för att inställa försäljningen av det veterinärmedicinska läkemedlet eller att dra in ett veterinärmedicinskt läkemedel jämte skälen för denna åtgärd, om den berör effekten av det veterinärmedicinska läkemedlet eller skyddet för folkhälsan. Medlemsstaterna skall se till att myndigheten får kännedom om detta.

3. Medlemsstaterna skall se till att lämplig information om åtgärder som vidtagits i enlighet med punkterna 1 och 2 och som kan beröra skyddet av folkhälsan i tredje land utan dröjsmål delges vederbörande internationella organisationer med en kopia till myndigheten.

Artikel 92

Medlemsstaterna skall låta varandra ta del av alla uppgifter som är nödvändiga för att garantera kvaliteten och säkerheten hos homeopatika avsedda för djur, som tillverkas och försäljs inom gemenskapen och i synnerhet de uppgifter som nämns i artiklarna 90 och 91.

Artikel 93

1. På begäran av tillverkaren eller exportören av veterinärmedicinska läkemedel eller myndigheterna i ett importerande tredje land skall medlemsstaterna intyga att ifrågavarande tillverkare innehar tillverkningsstillstånd. Vid utfärdandet av sådana intyg skall medlemsstaterna uppfylla följande villkor:

- a) Medlemsstaterna skall ta hänsyn till de befintliga administrativa överenskommelserna med Världshälsoorganisationen.
- b) För veterinärmedicinska läkemedel avsedda för export och för vilka redan utfärdats tillstånd inom respektive territorium skall de lämna ut den sammanfattning av produktens viktigare egenskaper som godkänts i enlighet med artikel 25 eller, om denna saknas, ett likvärdigt dokument.

2. När tillverkaren inte kan uppvisa ett godkännande för försäljning skall han tillställa de behöriga myndigheter som svarar för utfärdandet av det intyg som avses i punkt 1 en förklaring till varför sådant godkännande inte kan uppvisas.

Artikel 94

Alla beslut som medlemsstaternas behöriga myndigheter fattar enligt detta direktiv får endast fattas på de grunder som anges i detta direktiv och skall motiveras utförligt.

Beslutet skall delges den berörda parten tillsammans med uppgifter om vilka möjligheter till prövning av beslutet som står till buds enligt gällande lagstiftning och inom vilken tid prövning skall begäras.

▼M1

Beslut om att bevilja eller upphäva ett godkännande för försäljning skall offentliggöras.

▼M1*Artikel 95*

Medlemsstaterna skall inte tillåta livsmedel som härrör från försöksdjur som ingått i läkemedelsförsök, om inte de behöriga myndigheterna har fastställt en lämplig karenstid. En sådan karenstid skall

- a) vara åtminstone så lång som den tid som avses i artikel 11.2, när så är lämpligt justerad med en säkerhetsfaktor med hänsyn till vilken substans som prövas, eller
- b) om maximalt tillåtna resthalter som har fastställts av gemenskapen i enlighet med bestämmelserna i förordning (EEG) nr 2377/90, säkerställa att detta gränsvärde inte kommer att överskridas i livsmedlen.

Artikel 95a

Medlemsstaterna skall se till att det finns lämpliga system för insamling av oanvända veterinärmedicinska läkemedel eller vars sista förbrukningsdag har gått ut.

Artikel 95b

Om ett läkemedel skall godkännas i enlighet med förordning (EG) nr 726/2004 och den vetenskapliga kommittén i sitt yttrande hänvisar till de rekommenderade villkor eller begränsningar avseende säker och effektiv användning av det veterinärmedicinska läkemedlet som avses i artikel 34.4 d i den förordningen skall ett beslut som riktas till medlemsstaterna antas i enlighet med förfarandet i artiklarna 37 och 38 i det här direktivet, för genomförandet av dessa villkor eller begränsningar.

▼B

AVDELNING XI

SLUTBESTÄMMELSER*Artikel 96*

Direktiv 81/851/EEG, 81/852/EEG, 90/677/EEG och 92/74/EEG i deras lydelse enligt direktiven i bilaga 2, del A skall upphöra att gälla utan att det påverkar medlemsstaternas förpliktelser vad gäller de tidsgränser som fastställs i bilaga 2, del B.

Hänvisningar till de upphävda direktiven skall tolkas som hänvisningar till detta direktiv och skall läsas i enlighet med jämförelsetabellen i bilaga 3.

Artikel 97

Detta direktiv träder i kraft den tjugonde dagen efter det att det har offentliggjorts i *Europeiska gemenskapernas officiella tidning*.

Artikel 98

Detta direktiv riktar sig till medlemsstaterna.



BILAGA I

STANDARDER OCH PROTOKOLL I FRÅGA OM ANALYTISKA, PREKLINISKA OCH KLINISKA UNDERSÖKNINGAR SAMT OSKADLIGHETSUNDERSÖKNINGAR AV VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

INLEDNING

De särskilda uppgifter och handlingar som skall bifogas en ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 12 och artikel 13.1 skall redovisas enligt de krav som anges i denna bilaga och med beaktande av den vägledning som lämnas i "Meddelande till sökande av godkännande för försäljning för veterinärmedicinska läkemedel i medlemsstaterna inom Europeiska gemenskapen", som offentliggjorts av kommissionen i *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen*, volym V: *Veterinärmedicinska läkemedel*.

När de sökande sammanställer ansökningshandlingarna för godkännandet, skall de beakta gemenskapens riktlinjer för veterinärmedicinska läkemedels kvalitet, säkerhet och effekt som har offentliggjorts av kommissionen i *Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen*.

Alla upplysningar som är av betydelse för bedömningen av läkemedlet i fråga skall ingå i ansökan vare sig de är fördelaktiga eller ofördelaktiga för produkten. Det är av särskild betydelse att ange alla väsentliga omständigheter i samband med ofullständiga eller inte slutförda prövningar eller försök, som har samband med det veterinärmedicinska läkemedlet. Efter det att godkännande för försäljning har beviljats, skall dessutom samtliga nytillkomna uppgifter som inte återfinns i den ursprungliga ansökan och som är av betydelse för bedömningen av läkemedlets värde i förhållande till riskerna med det lämnas till den behöriga myndigheten.

Medlemsstaterna skall se till att alla djurförsök utförs enligt rådets direktiv 86/609/EEG av den 24 november 1986 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om skydd av djur som används vid försök och i andra vetenskapliga syften⁽¹⁾.

Bestämmelserna i avdelning 1 av denna bilaga skall tillämpas på veterinärmedicinska läkemedel med undantag av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att tillföras djur i syfte att skapa aktiv eller passiv immunitet eller för att diagnosticera immunitetsstatus.

Bestämmelserna i avdelning 2 av denna bilaga skall tillämpas på immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.

AVDELNING 1

Krav på veterinärmedicinska läkemedel med undantag av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel

DEL 1

Sammanfattning av ansökningshandlingarna

A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

Det veterinärmedicinska läkemedel som ansökan gäller skall identifieras med namn och namn på aktiv(a) substans(er) samt styrka och läkemedelsform, administreringsätt och administreringsväg och en beskrivning av den slutliga utformningen av produkten vid försäljning.

Den sökandes namn och adress skall anges samt namn och adress för tillverkarna och de tillverkningsställen som medverkar i de olika skedena av tillverkningen (inklusive tillverkaren av slutprodukten och tillverkaren eller tillverkarna av den eller de aktiva substanserna och i förekommande fall importörens namn och adress.

Den sökande skall ange hur många bilagor med dokumentation som inlämnas till stöd för ansökan och titlarna på dessa samt, om så har skett, vilka produktprover som även har bifogats.

Till de administrativa uppgifterna bifogas en handling som styrker att tillverkaren har tillverkningsstillstånd för de berörda veterinärmedicinska läkemedlen enligt artikel 44 samt en förteckning över de länder i vilka tillverkningsstillstånd har beviljats, kopior av samtliga sammanfattningar av produktens viktigaste

⁽¹⁾ EGT L 358, 18.12.1986, s. 1.

▼B

egenskaper enligt artikel 14 i den utformning som har godkänts av medlemsstaterna och en förteckning över de länder i vilka en ansökan har lämnats in.

B. SAMMANFATTNING AV PRODUKTENS VIKTIGASTE EGENSKAPER

Den sökande skall föreslå en sammanfattning av produktens viktigaste egenskaper enligt artikel 14.

Dessutom skall den sökande tillhandahålla ett eller flera prover på eller modeller av det veterinärmedicinska läkemedlets försäljningsförpackning samt en bipacksedel om en sådan krävs.

C. EXPERTRAPPORTER

Enligt artikel 15.2 och 15.3 skall den sökande lämna expertrapporter om den analytiska dokumentationen, den farmakologiska och toxikologiska dokumentationen, dokumentationen om restprodukter samt den kliniska dokumentationen.

Varje expertrapport skall bestå av en kritisk bedömning av de undersökningar och/eller försök som har utförts enligt detta direktiv och meddela alla uppgifter som är av betydelse för bedömningen. Experten skall lämna ett yttrande om huruvida tillräckliga garantier har lämnats för produktens kvalitet, säkerhet och effekt. En faktasammanfattning är inte tillräcklig.

Samtliga viktiga uppgifter skall sammanfattas i en bilaga till expertrapporten som, i alla de fall då detta är möjligt, även skall innehålla grafisk presentation eller tabeller. Expertrapporten och sammanfattningarna skall innehålla noggranna korshänvisningar till de upplysningar som återfinns i huvuddokumentationen.

Samtliga expertrapporter skall utarbetas av en person med lämpliga kvalifikationer och lämplig erfarenhet. Rapporten skall undertecknas av experten med angivande av datum och till den skall fogas kortfattade upplysningar om expertens utbildningsbakgrund samt om hans yrkesmässiga vidareutbildning och erfarenhet. Expertens yrkesmässiga förhållande till sökanden skall anges.

DEL 2

Analytiska (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska) prövningar av veterinärmedicinska läkemedel med undantag av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel

Samtliga undersökningsmetoder skall överensstämma med den vetenskapliga ståndpunkten vid det aktuella tillfället och vara validerade. Resultaten av valideringarna skall tillhandahållas.

Undersökningsmetoden, eller i förekommande fall samtliga undersökningsmetoderna, skall beskrivas tillräckligt ingående för att kontrollundersökningar skall kunna utföras på begäran av den behöriga myndigheten. Eventuell särskild apparatur och utrustning som kan komma att användas skall beskrivas med angivande av alla väsentliga detaljer, om möjligt åtföljt av figur. Sammansättningen av de reagens som har använts vid laboratorieförsöken skall om så är nödvändigt kompletteras med framställningsmetoden. Då det gäller undersökningsmetoder som ingår i *Europeisk farmakopé* eller i någon medlemsstats farmakopé kan denna beskrivning ersättas av en detaljerad hänvisning till den farmakopé som avses.

A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA

De uppgifter och dokument som skall åtfölja ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 12.3 c skall ställas samman enligt följande anvisningar:

1. Kvalitativa uppgifter

Med *kvalitativa uppgifter* om läkemedlets samtliga beståndsdelar skall avses beteckningen på eller beskrivning av.

- den eller de aktiva substanserna,
- hjälpämnet eller hjälpämnena, oavsett art eller mängd, däribland färgämnen, konserveringsmedel, adjuvans, stabilisatorer, förtjockningsmedel, emulgatorer, smakämnen och aromämnen o.s.v.,
- beståndsdelar avsedda att förtäras eller på annat sätt administreras till djur, vilka ingår i läkemedlets hölje såsom kapslar, gelatinkapslar o.s.v.

Dessa uppgifter skall kompletteras med alla relevanta uppgifter i fråga om läkemedelsbehållaren och, i tillämpliga fall, om dess förslutningsanordning samt detaljer om de tillbehör som krävs vid användningen eller administreringen av läkemedlet och som skall levereras tillsammans med läkemedlet.

▼B

2. Med den *gängse terminologi* som skall användas vid beskrivningen av beståndsdelarna i läkemedel skall, utan hinder av övriga bestämmelser i artikel 12.3 c, avses
- för substanser som är upptagna i *Europeiska farmakopén* - eller, om så inte är fallet, i den nationella farmakopén i någon av medlemsstaterna - den beteckning som används i huvudtiteln i monografin tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé,
 - för andra substanser, det internationella generiska namn som har rekommenderats av Världshälsoorganisationen (WHO), eventuellt åtföljt av annat generiskt namn eller, om inga sådana finns, den exakta vetenskapliga beteckningen. För substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning skall utgångsmaterialet och framställningssättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer,
 - vad beträffar färgämnen, deras beteckning genom den "E"-kod som de har tilldelats i rådets direktiv 78/25/EEG av den 12 december 1977 om tillnärmning av medlemsstaternas bestämmelser om färgämnen som är godkända för användning i läkemedel ⁽¹⁾.

3. Kvantitativa uppgifter

- 3.1 Vad gäller *kvantitativa uppgifter* om de verksamma beståndsdelarna i ett läkemedel måste, beroende på den aktuella läkemedelsformen, för varje aktiv substans anges massa eller antalet enheter för biologisk aktivitet, antingen per dosenheter eller per mass- eller volymenhet.

Enheter av biologisk aktivitet skall användas för ämnen som inte kan definieras kemiskt. Om en internationell enhet av biologisk aktivitet har definierats av Världshälsoorganisationen skall denna användas. Om ingen internationell enhet har definierats, skall enheterna av biologisk aktivitet uttryckas på ett sådant sätt att det ger otvetydiga upplysningar om ämnens aktivitet.

Biologisk aktivitet skall alltid, när så är möjligt, anges i mass- eller volymenheter.

Denna information skall kompletteras

- i fråga om injektionspreparat, med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans som enhetsbehållaren innehåller, med hänsyn tagen till den tillgängliga volymen av produkten, i förekommande fall efter färdigställning,
 - i fråga om läkemedel som är avsedda att ges droppvis, med den massa eller det antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans som ingår i det antal droppar som motsvarar 1 ml eller 1 g av beredningen,
 - i fråga om siraper, emulsioner, granulat och andra läkemedelsformer som är avsedda att tillföras i uppmätta mängder, med massa eller antal enheter för biologisk aktivitet av varje aktiv substans per uppmätt mängd.
- 3.2 Aktiva substanser som föreligger i form av föreningar eller derivat skall anges kvantitativt genom totalvikten och, om så är nödvändigt eller relevant, genom massan av den aktiva delen eller delarna av molekylerna.
- 3.3 För läkemedel som innehåller en aktiv substans för vilken försäljningstillstånd söks för första gången i någon medlemsstat skall den kvantitativa uppgiften, om den aktiva substansen är ett salt eller ett hydrat, konsekvent uttryckas genom massan av den eller de aktiva delarna av molekylerna. För alla läkemedel med samma aktiva substans som därefter godkänns i medlemsstaterna skall den kvantitativa sammansättningen anges på samma sätt.

4. Farmaceutiskt utvecklingsarbete

En förklaring skall ges om valet av sammansättning, beståndsdelar och behållare samt om hjälpämnenas avsedda funktion i slutprodukten. Denna förklaring skall stödjas med vetenskapliga uppgifter från det farmaceutiska utvecklingsarbetet. Översättning skall anges och motiveras.

B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN

Den beskrivning av tillverkningsmetoden som skall ingå i ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 12.3 d skall utformas så att den ger en adekvat sammanfattning av de tillvägagångssätt som har använts.

⁽¹⁾ EGT L 11, 14.1.1978, s. 18. Direktivet senast ändrat genom 1985 års anslutningspakt.

▼B

Av denna anledning skall den minst omfatta:

- Ett omnämnande av de olika stegen i tillverkningsprocessen så att det går att bedöma om de tillvägagångssätt som har använts vid framställningen av läkemedelsformen kan ha medfört någon ogynnsam förändring av beståndsdelarna.
- Vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som har vidtagits för att se till att den färdiga produkten är homogen.
- Den faktiska tillverkningsformeln med mängduppgifter för alla substanser som används, varvid dock i fråga om hjälpämnen endast ungefärliga mängder behöver uppges, om läkemedelsformen kräver detta. Varje substans som kan försvinna under tillverkningsprocessens gång skall omnämnas. Varje översatsning skall anges och motiveras.
- Uppgifter om på vilka stadier i tillverkningen prover tas för processkontroll, när andra uppgifter i den dokumentation som ingår i registreringsansökan visar att sådan kontroll är nödvändig som ett led i kvalitetskontrollen av slutprodukten.
- Experimentella studier för validering av tillverkningsprocessen, om tillverkningsmetoden inte är allmänt använd eller om den är av avgörande betydelse för produkten.
- För sterila produkter, detaljer om steriliseringsprocesserna och/eller de aseptiska förfaranden som används.

C. KONTROLL AV UTGÅNGSMATERIALET

1. I detta avsnitt avses med *utgångsmaterial* alla beståndsdelar som ingår i läkemedlet och, om så är nödvändigt, i den behållare som avses i punkt 1 i avsnitt A ovan.

I fråga om

- en aktiv substans som inte beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, eller
- en aktiv substans som beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, om den framställs enligt en metod som kan medföra förekomst av föroreningar som inte omnämns i monografin i farmakopén och för vilken monografin är otillräcklig för en tillfredsställande kvalitetskontroll

som tillverkas av någon annan än sökanden, kan denne vidta åtgärder så att tillverkaren av den aktiva substansen sammanställer en detaljerad beskrivning av tillverkningsmetoden, kvalitetskontrollen under tillverkningsprocessen och valideringen av processen och lämnar dessa handlingar direkt till den behöriga myndigheten. I detta fall skall tillverkaren dock förse sökanden med alla uppgifter som kan krävas för att den senare skall kunna ansvara för läkemedlet. Tillverkaren skall skriftligt bekräfta för sökanden att han kommer att se till att tillverkningsatsernas egenskaper inte varierar och att han inte kommer att förändra tillverkningsprocessen eller specifikationerna utan att underrätta sökanden. Dokument och uppgifter till stöd för ansökan om en sådan förändring skall lämnas till de behöriga myndigheterna.

De uppgifter och handlingar som skall åtfölja en ansökan om försäljningstillstånd enligt artikel 12.3 i och 12.3 j såväl som artikel 13.1 skall innehålla resultaten av de undersökningar som gäller kvalitetskontrollen av samtliga beståndsdelar som används, däribland också analyser av tillverkningsatser som särskilt gäller aktiva substanser. Dessa resultat skall sammanställas enligt följande föreskrifter:

1.1 *Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer*

Monografierna i *Europeiska farmakopén* skall gälla för alla substanser som förekommer där.

Beträffande övriga substanser kan varje medlemsstat i fråga om produkter som framställs inom dess territorium kräva att de skall motsvara kraven i den nationella farmakopén.

Beståndsdelar som uppfyller kraven i *Europeiska farmakopén* eller farmakopén i någon medlemsstat skall anses uppfylla kraven i artikel 12.3 i. I detta fall får beskrivningen av analysmetoderna ersättas med en utförlig hänvisning till ifrågavarande farmakopé.

Dock gäller att när ett utgångsmaterial, som är upptaget i *Europeiska farmakopén* eller i den nationella farmakopén i en medlemsstat, har framställts enligt en metod som kan ge upphov till föroreningar som inte täcks av farmakopémonografin, skall dessa föroreningar och de maximalt tillåtna halterna av dem uppges samtidigt som en lämplig analysmetod skall anges.

Färgämnen skall alltid uppfylla kraven i direktiv 78/25/EEG.

▼B

Rutinundersökningar av varje tillverkningsbatch av utgångsmaterial skall ske på det sätt som har angivits i ansökningsansökan om godkännande för försäljning. Om andra undersökningar än de som nämns i farmakopén utförs, skall det styrkas att utgångsmaterialen uppfyller kvalitetskraven i denna farmakopé.

Om specifikationerna för någon substans enligt monografin i *Europeiska farmakopén* eller en medlemsstats farmakopé inte är tillräckliga för att säkerställa substansens kvalitet, kan den behöriga myndigheten kräva mer relevanta specifikationer från innehavaren av godkännande för försäljning.

De behöriga myndigheterna skall underrätta de myndigheter som är ansvariga för farmakopén i fråga. Innehavaren av godkännande för försäljning skall till de myndigheter som ansvarar för farmakopén tillhandahålla detaljerade upplysningar om de brister som har ansetts finnas och om de ytterligare specifikationer som tillämpas.

Om ett utgångsmaterial varken finns beskrivet i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, kan det godtas att materialet motsvarar kraven i farmakopén i tredje land. I sådana fall skall den sökande lämna in en kopia av monografin och, om så är nödvändigt, valideringen av de undersökningsmetoder som nämns i monografin samt en översättning om detta krävs.

1.2 Utgångsmaterial som inte är upptagna i en farmakopé

Beståndsdelar som inte är upptagna i någon farmakopé skall beskrivas i form av en monografi med följande rubriker:

- a) Namnet på substansen enligt anvisningarna i avsnitt A, punkt 2, skall kompletteras med uppgift om eventuella handelsnamn och vetenskapliga synonymer.
- b) Definitionen av substansen, utformad på liknande sätt som i *Europeiska farmakopén*, skall åtföljas av erforderliga förklarande detaljer, med särskilt angivande av den molekylära strukturen i tillämpliga fall. Den måste åtföljas av en tillfredsställande beskrivning av syntesmetoden. Om substanserna endast kan beskrivas med hjälp av tillverkningsmetoden, måste beskrivningen vara tillräckligt utförlig för att karakterisera en substans som är konstant med avseende på såväl sammansättning som verkan.
- c) Identifieringsmetoder får redovisas i form av en fullständig redogörelse för hur substansen framställs och i form av undersökningar som bör utföras rutinmässigt.
- d) Undersökningar av renhet skall beskrivas i relation till summan av förutsebara föroreningar, särskilt de som kan ha en skadlig effekt och, om så är nödvändigt, de som, med hänsyn till den kombination av substanser som avses i ansökan om godkännande för försäljning, kan ha en negativ inverkan på läkemedlets stabilitet eller störa analysresultaten.
- e) Med hänsyn till komplexa substanser av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung måste en distinktion göras mellan de fall då ett flertal farmakologiska effekter gör det nödvändigt att kontrollera huvudbeståndsdelarna i kemiskt, fysikaliskt eller biologiskt avseende och de fall då substanserna innehåller en eller flera grupper av huvudbeståndsdelar med likartad verkan och en övergripande analysmetod kan accepteras.
- f) Om material av animaliskt ursprung används skall åtgärder för att säkerställa att materialet är fritt från potentiellt sjukdomsalstrande agens beskrivas.
- g) Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid lagring av ett utgångsmaterial och, om det är nödvändigt, längsta lagringstid före förnyad undersökning skall anges.

1.3 Fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka biotillgängligheten

Följande information om de aktiva substanserna skall, vare sig de finns upptagna i farmakopéerna eller inte, ingå som en del av den allmänna beskrivningen av de aktiva substanserna om läkemedlets biotillgänglighet är beroende av dessa förhållanden:

- Kristallform och löslighetskoefficienter.
- Partikelstorlek, i tillämpliga fall efter pulvrering.
- Kristallvattenhalt.
- Fördelningskoefficient olja/vatten (¹).

(¹) De behöriga myndigheterna kan även begära pK- och pH-värden om de anser att dessa upplysningar är väsentliga

▼B

De tre första uppgifterna är inte tillämpliga på substanser som uteslutande används i lösningar.

2. Om källmaterial som mikroorganismer, vävnader av vegetabiliskt eller animaliskt ursprung, celler eller vätskor (även blod) av humant eller animaliskt ursprung och bioteknologiskt modifierade celler används vid tillverkningen av veterinärmedicinska läkemedel skall dessa utgångsmaterials ursprung och bakgrundshistoria beskrivas och dokumenteras.

I beskrivningen av utgångsmaterialen skall följande ingå: Tillverkningsmetoderna, metoder för rening och inaktivering, validering och alla metoder för kontroll av pågående tillverkningsprocesser som är avsedda att säkerställa slutproduktens kvalitet, säkerhet och oföränderlighet från tillverkningsstadiet till tillverkningsstadiet.

- 2.1 Om cellbanker används skall det kunna visas att cellernas egenskaper har förblivit oförändrade vid den nivå då de används i tillverkningen och därefter.
- 2.2 Frömaterial, cellbanker och pooler för sera *och andra material av biologiskt ursprung* och, såvitt möjligt, källmaterialen som de utvunnits från skall undersökas för att spåra eventuella främmande agens.

Om det är ofrånkomligt att potentiellt sjukdomsalstrande främmande agens finns i materialet skall detta endast kunna användas om en senare process säkerställer att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras, vilket skall styrkas genom validering.

D. SPECIFIKA ÅTGÄRDER FÖR ATT HINDRA ÖVERFÖRING AV ANIMAL SPONGIFORM ENCEFALOPATI

Den sökande skall styrka att det veterinärmedicinska läkemedlet har tillverkats i enlighet med den vägledning om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via veterinärmedicinska läkemedel och de uppdateringar av denna som offentliggjorts i volym 7 av Europeiska kommissionens publikation "Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen".

E. KONTROLL AV MELLANPRODUKTERNA UNDER TILLVERKNINGS-PROCESSEN

De uppgifter och den dokumentation som enligt artiklarna 12.3 i, 12.3 j samt 13.1 skall åtfölja ansökan om godkännande för försäljning skall omfatta upplysningar om de kontroller som kan göras av mellanprodukterna under tillverkningsprocessens gång i syfte att säkerställa likformighet i tillverkningsprocessen och i fråga om produktens tekniska egenskaper.

Dessa analyser är väsentliga för att säkerställa att läkemedlets sammansättning överensstämmer med deklarationen, när en sökande undantagsvis föreslår en analysmetod för kontroll av den färdiga produkten som inte omfattar haltbestämning av samtliga aktiva substanser (eller av samtliga hjälpsubstanser som omfattas av samma krav som de aktiva substanserna).

Detsamma gäller när kontrollen av den färdiga produktens kvalitet är beroende av processkontrollen, särskilt i de fall då substansen huvudsakligen definieras genom tillverkningsstadiet.

F. KONTROLL AV DEN FÄRDIGA PRODUKTEN

1. Vid kontrollen av den färdiga produkten skall en tillverkningsstadiet av denna omfatta samtliga enheter av en läkemedelsform som har producerats av samma ursprungliga mängd material och som har genomgått samma serier av produktions- och/eller steriliseringsprocesser eller, i fråga om en kontinuerlig produktionsprocess, alla de enheter som har tillverkats under en viss tidsperiod.

I ansökan om försäljningstillstånd skall alla undersökningar som utförs rutinmässigt på varje sats av den färdiga produkten uppges. För de undersökningar som inte utförs rutinmässigt skall frekvensen uppges. Kvantitetsgränser för tillverkningen skall anges.

De uppgifter och den dokumentation som enligt artikel artiklarna 12.3 i, 12.3 j samt 13.1 skall åtfölja ansökan om godkännande för försäljning skall omfatta uppgifter om de kontroller som skall göras av den färdiga produkten innan den släpps ut på marknaden. De skall redovisas enligt följande krav:

Bestämmelserna i de allmänna monografierna i *Europeiska farmakopén* eller, om sådana saknas där, i en medlemsstats farmakopé skall tillämpas på samtliga produkter, som definieras där.

▼B

Om man använder andra undersökningsmetoder eller gränsvärden än dem som nämns i monografierna i *Europeiska farmakopén* eller, om sådana saknas där, i den nationella farmakopén i en medlemsstat, skall bevisning lämnas för att den färdiga produkten skulle ha uppfyllt kvalitetskraven för läkemedelsformen i fråga i denna farmakopé, om den hade undersökts enligt de monografier som återfinns där.

1.1 *Allmänna kännetecken för den färdiga produkten*

Vissa undersökningar med avseende på produktens allmänna kännetecken skall alltid ingå i kontrollen av den färdiga produkten. Dessa undersökningar skall i tillämpliga fall avse kontroll av genomsnittlig massa med största tillåtna avvikelser, mekaniska, fysikaliska eller mikrobiologiska undersökningar, organoleptiska kännetecken, fysikaliska kännetecken såsom densitet, pH, brytningsindex etc. För vart och ett av dessa kännetecken skall den sökande ange de normer och toleransgränser som gäller i varje särskilt fall.

Förhållandena vid undersökningarna i tillämpliga fall, den utrustning och apparatur som används och normerna skall beskrivas med exakta detaljuppgifter om sådana inte återfinns i *Europeiska farmakopén* eller medlemsstaternas farmakopéer. Detsamma skall gälla om de metoder som föreskrivs i de nämnda farmakopéerna inte kan tillämpas.

Dessutom skall fasta läkemedelsformer som skall administreras oralt underkastas *in vitro*-undersökningar beträffande den eller de aktiva substansernas frisättnings- och upplösningshastighet. Sådana undersökningar skall även utföras för läkemedel med andra administreringsvägar, om de behöriga myndigheterna i medlemsstaten i fråga anser att detta är nödvändigt.

1.2 *Identifiering och haltbestämning av den eller de aktiva substanserna.*

Identifieringen och haltbestämningen av den eller de aktiva substanserna skall utföras antingen på ett representativt prov från tillverkningsmassen eller genom att ett antal doseringsenheter analyseras individuellt.

Högsta tillåtna avvikelse för halten av den aktiva substansen i den färdiga produkten skall inte överstiga $\pm 5\%$ vid tillverkningstillfället, såvida inte något godtagbart motiv kan lämnas för en större avvikelse.

På grundval av hållbarhetsundersökningarna skall tillverkaren lämna ett underbyggt förslag till högsta godtagbara toleransgräns för innehållet av den aktiva substansen i den färdiga produkten fram till slutet av den föreslagna hållbarhetstiden.

I vissa undantagsfall med särskilt komplexa blandningar, där en haltbestämning av aktiva substanser som ingår i stort antal eller föreligger i ringa mängd skulle kräva mycket komplicerade undersökningar, något som skulle vara svårt att genomföra för alla tillverkningsmassor, kan haltbestämning av en eller flera aktiva substanser i slutprodukter utelämnas på det uttryckliga villkoret att sådana analyser utförs på mellansteg i tillverkningsprocessen. Detta undantag får inte utsträckas till att omfatta karakteriseringen av ifrågakvarande substanser. Detta förenklade tillvägagångssätt skall kompletteras med en metod för kvantitativ bestämning som möjliggör för den behöriga myndigheten att försäkra sig om att läkemedlets sammansättning överensstämmer med den uppgivna specifikationen efter det att det har börjat säljas.

En biologisk haltbestämning *in vivo* eller *in vitro* skall vara obligatorisk om fysikalisk-kemiska metoder är otillräckliga för att ge nödvändiga upplysningar om produktens kvalitet. En sådan haltbestämning skall i samtliga fall då detta är möjligt kompletteras med referensmaterial och en statistisk analys som möjliggör en beräkning av felmarginalen för resultatet. Om dessa undersökningar inte kan utföras på den färdiga produkten får de genomföras på ett tidigare stadium så sent som möjligt under tillverkningsprocessen.

När uppgifterna enligt avsnitt B visar att en betydande översättning av en aktiv substans görs vid tillverkningen av läkemedlet, skall beskrivningen av kontrollmetoden för den färdiga produkten i tillämpliga fall innefatta den kemiska och, om så behövs, den toxikologisk-farmakologiska undersökningen av de förändringar som ifrågakvarande beståndsdel har undergått samt, om möjligt, en karakterisering och/eller haltbestämning av nedbrytningsprodukterna.

1.3 *Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpsubstanserna*

Så långt det är möjligt skall hjälpsubstanserna åtminstone underkastas identitetsbestämningar.

▼B

Den undersökningsmetod som föreslås för identifiering av färgämnen måste kunna göra det möjligt att kontrollera att dessa ämnen är uppförda på den lista som ingår som bilaga i direktiv 78/25/EEG.

En kontroll på högsta och lägsta tillåtna gränsvärde är obligatorisk för konserveringsmedel och en kontroll på det högsta tillåtna gränsvärdet är obligatorisk för varje annan hjälpsubstans som kan antas påverka fysiologiska funktioner negativt. En kontroll på högsta och lägsta tillåtna gränsvärde är obligatorisk för en hjälpsubstans som kan antas påverka den aktiva substansens biotillgänglighet, såvida inte biotillgängligheten kan garanteras genom andra lämpliga undersökningar.

1.4 Test på oskadlighet

Oberoende av de toxikologisk-farmakologiska undersökningar som redovisas tillsammans med ansökan om försäljningstillstånd skall de analytiska uppgifterna innefatta dokumentation som visar att produkten är oskadlig, t.ex. beträffande sterilitet, bakteriella endotoxiner, pyrogenicitet och lokal tolerans hos djur, i de fall en sådan kontroll måste utföras rutinmässigt för att säkerställa produktens kvalitet.

G. HÅLLBARHETSUNDERSÖKNINGAR

De uppgifter och den dokumentation som enligt artikel 12.3 f och 12.3 i måste åtfölja ansökan om godkännande för försäljning skall uppfylla följande krav:

En redogörelse skall lämnas över de undersökningar enligt vilka hållbarhetstiden, de rekommenderade lagringsförhållandena och de specifikationer för slutet av hållbarhetstiden som den sökande föreslår har fastställts.

I fråga om premixer för foder som innehåller läkemedel skall även nödvändiga upplysningar lämnas om hållbarhetstiden vid rekommenderad användning för det foder med läkemedelsinnehåll som framställs med hjälp av dessa premixer.

Om en slutprodukt behöver färdigställas före administrering krävs uppgifter om hållbarhetstiden för den färdigställda produkten med stöd av relevanta hållbarhetsfakta.

I fråga om flerdosbehållare för injektion skall hållbarhetsfakta lämnas som stödjer hållbarhetstiden för innehållet i behållaren efter uttag av första dosen.

Om det färdiga läkemedlet kan ge upphov till sönderfallsprodukter måste den sökande deklarerat dessa och anvisa metoder för karakterisering och analys.

Konklusionerna skall innefatta de analysresultat som ligger till grund för beräkningen av hållbarhetstiden under de rekommenderade lagringsbetingelserna och specifikationerna för den färdiga produkten vid utgången av hållbarhetstiden under samma rekommenderade lagringsbetingelser.

Den högsta godtagbara nivån för sönderfallsprodukter vid utgången av hållbarhetstiden skall anges.

En studie av interaktionen mellan läkemedlet och behållaren skall redovisas om risk anses föreligga för en sådan interaktion, särskilt i fråga om injektionspreparat eller aerosoler för invärtes bruk.

DEL 3

Oskadlighetstest och kontroll av restprodukter

De uppgifter och de dokument som enligt artiklarna 12.3 j och 13.1 måste åtfölja ansökan om godkännande för försäljning skall uppfylla de krav som anges nedan.

Medlemsstaterna skall säkerställa att testen på oskadlighet utförs enligt de bestämmelser om god laboratoriesed som anges i rådets direktiv 87/18/EEG av den 18 december 1986 om harmonisering av lagar och andra författningar om tillämpningen av principerna för god laboratoriesed och kontrollen av tillämpningen vid prov med kemiska ämnen⁽¹⁾ och 88/320/EEG av den 9 juni 1988 om tillsyn och kontroll avseende god laboratoriesed (GLP)⁽²⁾.

⁽¹⁾ EGT L 15, 17.1.1987, s. 29. Direktivet ändrat genom kommissionens direktiv 1999/11/EG (EGT L 77, 23.3.1999, s. 8).

⁽²⁾ EGT L 145, 11.6.1981, s. 35. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 1999/12/EG (EGT L 77, 23.3.1999, s. 22).

▼B

A. OSKADLIGHETSTEST

Kapitel I

*Utförande av undersökningarna*1. **Inledning**

Av dokumentationen om läkemedlets oskadlighet måste följande framgå:

1. Den potentiella toxiciteten hos läkemedlet och de eventuella farliga och oönskade effekter som kan uppträda när det används på djur enligt föreskrift. Dessa skall bedömas med hänsyn till hur allvarligt det sjukdomstillstånd är som skall behandlas.
2. De potentiellt skadliga effekter på människor som kan orsakas av rester av det veterinärmedicinska läkemedlet eller läkemedelssubstansen i livsmedel som härrör från behandlade djur och de problem som dessa rester kan orsaka inom livsmedelsindustrin.
3. De potentiella risker som kan uppstå då människor exponeras för läkemedlet, till exempel då det administreras till djur.
4. De potentiella risker för miljön som kan uppstå då läkemedlet används.

Alla resultat måste vara tillförlitliga och allmängiltiga. När så är lämpligt skall matematiska och statistiska metoder användas vid planeringen av försöken och utvärderingen av resultaten. Dessutom är det nödvändigt att ge den personal som skall utföra den kliniska prövningen uppgifter om läkemedlets användbarhet vid sjukdomsbehandling samt om de risker som är förenade med användningen av det.

I vissa fall kan det vara nödvändigt att undersöka den ursprungliga föreningens metaboliter om det är detta slag av restprodukter som ger anledning till oro.

Ett hjälpämne som för första gången används farmaceutiskt skall behandlas som en aktiv substans.

2. **Farmakologi**

Farmakologiska studier är av grundläggande betydelse för att klargöra genom vilka mekanismer läkemedlet utövar sin effekt vid behandling och därför bör farmakologiska studier som utförts på försöksdjur och på den avsedda djurarten ingå i del 4.

Farmakologiska studier kan dock även bidra till förståelsen av toxikologiska fenomen. Om ett läkemedel ger farmakologiska effekter utan toxisk respons eller vid lägre doser än vad som krävs för att framkalla toxicitet bör dessutom dessa farmakologiska effekter beaktas vid bedömningen av produktens oskadlighet.

Dokumentationen om läkemedlets oskadlighet skall därför alltid inledas med en detaljerad redogörelse för de farmakologiska undersökningar som företagits på försöksdjur samt för alla relevanta observationer under de kliniska studierna på den djurart som läkemedlet är avsett för.

3. **Toxikologi**3.1 *Toxicitet efter enstaka dos*

Studier av toxicitet vid enstaka dos kan användas för att förutsäga

- de möjliga effekterna av akut överdosering hos den djurart som läkemedlet är avsett för,
- de möjliga effekterna av oavsiktlig administrering till människa,
- lämpliga doser vid studier av upprepad dosering.

Studier av toxicitet efter enstaka dos skall påvisa substansens akuta toxiska effekter och efter vilka tidsintervall dessa effekter inträder respektive avklingar.

Dessa undersökningar skall normalt utföras på minst två däggdjursarter. En däggdjursart kan i tillämpliga fall ersättas av en djurart som läkemedlet är avsett för. Normalt skall minst två olika administreringsvägar undersökas. En av dessa kan vara identisk med eller liknande den som föreslagits för användning på den avsedda djurarten. Om det kan förutses att den som använder läkemedlet kommer att exponeras i betydande utsträckning, till exempel genom inandning eller kontakt med huden, skall dessa administreringsvägar undersökas.

▼B

För att begränsa antalet djur som används i försöken och dessa djurs lidande utvecklas fortlöpande nya försöksplaner för undersökning av toxicitet efter enstaka dos. Studier som utförs enligt sådana nya metoder kommer att godkännas när metoderna har validerats på ett tillfredsställande sätt liksom även studier som utförs enligt etablerade, internationellt erkända riktlinjer.

3.2 *Toxicitet vid upprepad dosering*

Undersökningar av toxiciteten vid upprepad dosering är avsedda att påvisa de fysiologiska och/eller patologiska förändringar som kan framkallas genom upprepad administrering av den aktiva substans, eller den kombination av aktiva substanser, som är föremål för undersökning och att fastställa sambandet mellan dessa förändringar och doseringen.

Då det gäller substanser eller läkemedel som uteslutande är avsedda att användas på icke livsmedelsproducerande djur är det normalt tillräckligt med att undersöka toxiciteten vid upprepad dosering på ett slag av försöksdjur. En sådan studie kan ersättas med en studie som utförs på den djurart som läkemedlet är avsett för. Valet av doseringsfrekvens, administreringsväg och längd för undersökningen skall göras med beaktande av de föreslagna kliniska användningsbetingelserna. Försöksledaren skall ange sin motivering för försökens omfattning och tidslängd samt för vald dosering.

Då det gäller substanser eller läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur skall studien utföras på minst två djurarter av vilka en skall vara icke-gnagare. Försöksledaren skall ange sin motivering för valet av djurarter med beaktande av tillgänglig kunskap om produktens metabolism hos djur och människor. Försökssubstansen skall administreras oralt. Undersökningens längd skall vara minst 90 dagar. Försöksledaren skall klart ange och motivera administreringssätt och doseringsfrekvens samt försökstidens längd.

Den högsta dosen bör normalt sättas tillräckligt högt för att skadliga verkningar skall framträda. Den lägsta dosen bör inte framkalla någon påvisbar toxicitet.

Utvärderingen av de toxiska effekterna skall grundas på observationer av beteende och tillväxt samt hematologiska och fysiologiska undersökningar, särskilt sådana som berör utsöndringsorganen, och dessutom på obduktionsrapporter och tillhörande histologiska data. Valet och omfattningen av varje grupp av undersökningar skall anpassas till den djurart som används och den aktuella vetenskapliga kunskapen.

När det gäller nya kombinationer av kända substanser som har undersökts enligt bestämmelserna i detta direktiv får studierna av upprepad dosering, med undantag av de fall där toxicitetsundersökningarna har visat förekomst av potentiering eller nya toxiska effekter, modifieras på lämpligt sätt av försöksledaren, samtidigt som skälen för en sådan åtgärd skall redovisas.

3.3 *Tolerans hos den djurart som läkemedlet är avsett för*

Detaljerade upplysningar skall lämnas om de eventuella tecken på intolerans som har iakttagits under studier på den djurart som läkemedlet är avsett för enligt föreskrifterna i del 4, kapitel I, avsnitt B. Uppgifter skall lämnas om vilka studier det gäller, vid vilken dosering intoleransen uppträdde och hos vilka djurarter och raser. Upplysningar skall även lämnas om eventuella oväntade fysiologiska förändringar.

3.4 *Reproduktiv toxicitet (även teratogenicitet)*

3.4.1 *Undersökning av effekt på fortplantningsfunktionen*

Syftet med detta slag av studier är att utreda möjliga störningar av fortplantningsförmågan hos hanne eller hona eller skadliga effekter på avkomman som uppkommer genom tillförsel av de läkemedel eller substanser som undersöks.

Då det gäller substanser eller läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur skall undersökningar av effekterna på fortplantningsförmågan utföras som en tvågenerationsstudie på åtminstone en djurart, vanligen en gnagare. Den substans eller produkt som undersöks skall administreras till hanner och honor vid en lämplig tidpunkt före parningen. Administreringen skall fortsätta till och med avvänjningen av F₂-generationen. Minst tre doseringsnivåer skall användas. Den högsta dosen bör sättas tillräckligt högt för att skadliga verkningar skall framträda. Den lägsta doseringsnivån bör inte ge upphov till någon påvisbar toxicitet.

▼B

Utvärderingen av effekterna på fortplantningsförmågan skall baseras på iakttagelser av (a) fruktbarhet, dräktighet och moderns beteende, (b) F₁-avkommans diande, tillväxt och utveckling från konception till full utveckling och © F₂-avkommans utveckling till och med avvänjningen.

3.4.2 Undersökning av toxiska effekter på embryo och foster (även teratogenicitet)

Då det gäller substanser eller läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur skall undersökningar av toxiska effekter på embryo och foster (även teratogenicitet) genomföras. Dessa undersökningar skall utföras på minst två däggdjursarter, vanligen en gnagare och kanin. Den detaljerade försöksuppläggnings (antal djur, dosering, tidpunkt för administreringen och kriterier för utvärderingen av resultaten) skall anpassas till den vetenskapliga kunskapen vid tiden för ansökan om försäljningstillstånd samt till den statistiska signifikansnivå som krävs för resultaten. Undersökningen på gnagare kan kombineras med undersökningen av effekterna på fortplantningsförmågan.

Då det gäller substanser eller läkemedel som inte är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur krävs en undersökning av de toxiska effekterna på embryo och foster (även teratogenicitet) på minst en djurart, som kan vara den djurart som läkemedlet är avsett för, om produkten är avsedd att användas på djur som kan komma att användas för avel.

3.5 Mutagenicitet

Syftet med mutagenicitetsstudierna är att fastställa substansernas förmåga att framkalla ärftliga förändringar i det genetiska cellmaterialet.

En mutagenicitetsprövning är obligatorisk för samtliga nya substanser som är avsedda att användas i veterinärmedicinska läkemedel.

Arten och antalet av undersökningarna och kriterierna för utvärdering av resultaten skall vara beroende av hur långt de vetenskapliga kunskaperna nått vid den tid då ansökan lämnas in.

3.6 Cancerogenicitet

Långtidsundersökningar av cancerogenicitet hos djur skall normalt krävas för substanser som människor kommer att exponeras för, och

- som uppvisar nära kemisk släktskap med kända cancerogena ämnen
- som under mutagenicitetsundersökningarna uppvisade resultat som tyder på att cancerogena effekter kan förekomma,
- som under toxicitetsundersökningarna uppvisade resultat som ger anledning till misstanke.

Utformningen av cancerogenicitetsstudierna och utvärderingen av resultaten skall göras med beaktande av aktuell vetenskaplig kunskap vid den tid då ansökan lämnas in.

3.7 Undantag

Om ett läkemedel är avsett för utvärtes bruk skall den systemiska absorptionen undersökas hos den djurart som läkemedlet är avsett för. Om det kan visas att den systemiska absorptionen är försumbar kan undersökningarna av toxicitet vid upprepad dosering, toxiska effekter på fortplantningsförmågan och cancerogenicitet uteslutas, såvida inte

- det kan förväntas att djuret intar läkemedlet oralt då detta används på föreskrivet sätt,
- läkemedlet kan tränga in i livsmedel som härrör från det behandlade djuret (intramammariet).

4. Övriga krav

4.1 Immunotoxicitet

Om specifika förändringar av lymfkörtlarnas vikt och/eller histologi och cellförändringar i lymfoida vävnader, benmärg eller perifera leukocyter har iakttagits under studierna av toxicitet vid upprepad dosering hos djur, skall försöksledaren överväga om behov finns av ytterligare studier av produktens effekt på immunsystemet.

Utformningen av dessa studier och utvärderingen av resultaten skall göras med beaktande av aktuell vetenskaplig kunskap vid den tid då ansökan lämnas in.

▼B

4.2 *Restprodukternas mikrobiologiska egenskaper*

4.2.1 Potentiella effekter på människans tarmflora

De mikrobiologiska risker som rester av antimikrobiella föreningar medför för människans tarmflora skall undersökas med beaktande av aktuell vetenskaplig kunskap vid den tid då ansökan lämnas in.

4.2.2 Potentiella effekter på mikroorganismer som används inom livsmedelsindustrin

I vissa fall kan det vara nödvändigt att utföra undersökningar för att fastställa om restprodukter kan orsaka problem som påverkar tekniska processer inom livsmedelsindustrin.

4.3 *Observationer på människa*

Information skall lämnas som visar om beståndsdelarna i det veterinärmedicinska läkemedlet används som humanterapeutiskt läkemedel. Om så är fallet skall en rapport sammanställas om samtliga effekter (även biverkningar) som iakttagits på människa och om orsakerna till dessa, i den utsträckning som detta kan vara av betydelse för bedömningen av det veterinärmedicinska läkemedlet och, om så är lämpligt, i belysning av försöksresultat som är dokumenterade i litteraturen. Om beståndsdelarna i det veterinärmedicinska läkemedlet inte används, eller inte längre används, som läkemedel i humanterapi skall orsakerna till detta anges.

5. **Ekotoxicitet**

5.1 Syftet med undersökningarna av veterinärmedicinska läkemedels ekotoxicitet är att fastställa de potentiella skadliga effekter på miljön som användningen av produkten kan medföra och att påvisa eventuella förebyggande åtgärder som kan vara nödvändiga för att minska sådana risker.

5.2 En prövning av ekotoxiciteten skall vara obligatorisk vid samtliga ansökningar om försäljningstillstånd för veterinärmedicinska läkemedel med undantag av ansökningar som inlämnas enligt artiklarna 12.3 j och 13.1.

5.3 Denna prövning skall normalt utföras i två etapper.

Under den första etappen skall försöksledaren bedöma i hur hög grad miljön potentiellt kan komma att exponeras för produkten, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter med beaktande av

- avsedd djurart och föreslaget användningssätt (till exempel massmedicinering eller medicinering av enstaka djur),
- administreringsätt, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att produkten direkt kan komma att tillföras ekosystemen,
- den exkretion som kan komma att ske av produkten, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter i miljön genom de djur som behandlats och produktens (substansernas, metaboliternas) beständighet i exkrement,
- oskadliggörande av oanvända produkter eller avfallsprodukter.

5.4 I en andra etapp skall försöksledaren, mot bakgrund av exponeringsgraden för produkten i miljön och tillgänglig information om föreningens fysikaliska, kemiska, farmakologiska och/eller toxikologiska egenskaper som framkommit under de andra prövningar och försök som föreskrivs, överväga om ytterligare specifika undersökningar av produktens verkningar på vissa ekosystem är nödvändiga.

5.5 Ytterligare undersökningar kan i tillämpliga fall komma att krävas rörande produktens

- nedbrytning och reaktionssätt i marken,
- nedbrytning och reaktionssätt i vatten och luft,
- påverkan på vattenlevande organismer,
- påverkan på andra organismer än dem som produkten är avsedd för.

Dessa ytterligare undersökningar skall utföras enligt de försöksplaner som fastställts i bilaga 5 till rådets direktiv 67/548/EEG⁽¹⁾ av den 27 juni 1967 om tillnärmning av lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen eller, om ett slutstadium inte utreds tillfredsställande genom dessa försöksplaner, enligt andra interna-

⁽¹⁾ EGT 196, 16.8.1967, s. 1. Direktivet senast ändrat genom kommissionens direktiv 2000/33/EG (EGT L 136, 8.6.2000, s. 90).

▼B

tionellt erkända försöksplaner för det veterinärmedicinska läkemedlet och/eller dess aktiva substans(er) och/eller de utsöndrade metaboliterna efter vad som är tillämpligt i varje enskilt fall. Vilka undersökningar som skall göras och i vilket antal samt kriterierna för utvärderingen skall vara beroende av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för ansökan.

Kapitel II

Redovisning av särskilda uppgifter och handlingar

I dokumentationen om testerna på oskadlighet skall, liksom i varje vetenskapligt arbete, följande ingå:

- a) En inledning som definierar ämnet med de eventuella litteraturhänvisningar som kan vara av betydelse.
- b) En detaljerad beskrivning av den undersökta substansens identitet, i vilken ingår
 - internationell generisk benämning (INN),
 - benämning enligt International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC),
 - nummer enligt Chemical Abstract Service (CAS),
 - terapeutisk och farmakologisk klassificering,
 - synonymer och förkortningar,
 - strukturformel,
 - molekylformel,
 - molekylvikt,
 - grad av föreningar,
 - föreningarnas art och mängd,
 - beskrivning av fysikaliska egenskaper,
 - smältpunkt,
 - kokpunkt,
 - ångtryck,
 - löslighet i vatten och organiska lösningsmedel, uttryckt i g/l, med angivande av temperatur,
 - densitet,
 - brytningsindex, rotation etc.
- c) En detaljerad försöksplan med motivering för eventuellt utelämnande av vissa undersökningar som angivits ovan, beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts, upplysningar om djurens art, ras eller stam, varifrån de anskaffats, deras antal, betingelser för förvaring och utfodring samt en särskild uppgift om huruvida de var fria från specifika patogena ämnen (SPF).
- d) Samtliga uppnådda resultat, såväl gynnsamma som ogynnsamma. Data från försöken skall beskrivas så detaljerat att resultaten kan utvärderas kritiskt och oberoende av den tolkning som gjorts av författaren. Resultaten kan åtföljas av förklarande illustrationer.
- e) En statistisk analys av resultaten, om försöksprogrammet kräver detta, med uppgifter om statistisk varians.
- f) En objektiv diskussion av de uppnådda resultaten som utmynnar i slutsatser om substansens oskadlighet, dess säkerhetsmarginal hos försöksdjur och hos den djurart som läkemedlet är avsett för och de möjliga biverkningarna, dess användningsområde, aktiva dosnivåer och eventuella möjliga inkompatibiliteter.
- g) En detaljerad beskrivning och en ingående diskussion av resultaten av undersökningen av restprodukteras oskadlighet i livsmedel och dennas relevans vid utvärderingen av de potentiella risker som restprodukterna kan medföra för människor. Denna diskussion skall följas av förslag som syftar till att säkerställa att varje fara för människor elimineras med tillämpning av internationellt erkända bedömningskriterier, till exempel halt utan påvisbar effekt hos djur, förslag till val av skyddsfaktor och högsta tillåtna dagsintag (ADI).
- h) En ingående diskussion om de eventuella riskerna för personer som bereder läkemedlet eller administrerar det till djur, följd av förslag till lämpliga åtgärder för att minska sådana risker.
- i) En ingående diskussion av de risker som den praktiska användningen av det veterinärmedicinska läkemedlet kan innebära för miljön, följd av lämpliga förslag för att minska sådana risker.
- j) All information som är nödvändig för att så fullständigt som möjligt göra den kliniskt ansvarige förtrogen med den föreslagna produktens värde. Denna diskussion skall kompletteras med förslag i fråga om biverkningar och till

▼B

möjlig behandling av akuta toxiska reaktioner hos djur som produkten är avsedd att administreras till.

- k) En avslutande expertrapport som ger en detaljerad kritisk analys av den information som angetts ovan i belysning av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för anmälan samt en detaljerad sammanfattning av resultaten av samtliga relevanta oskadlighetstester och fullständiga litteraturhänvisningar.

B. KONTROLL AV RESTPRODUKTER**Kapitel I***Utförandet av undersökningarna***1. Inledning**

I detta direktiv avses med *rester* alla aktiva substanser eller metaboliter av dessa som finns kvar i kött eller andra livsmedel som härrör från det djur som tillförts det aktuella veterinärmedicinska läkemedlet.

Syftet med att undersöka rester är att bestämma om och i vilken omfattning och under vilka förutsättningar rester finns kvar i livsmedel som framställts av de behandlade djuren och att fastställa vilka karensperioder som bör iaktas för att undanröja varje risk för människors hälsa och/eller problem inom livsmedelsindustrin.

För att kunna bedöma riskerna i samband med rester krävs det att man fastställer om rester förekommer i djur som behandlats enligt de rekommenderade anvisningarna för läkemedlet samt att man undersöker verkan av dessa rester.

Då det gäller veterinärmedicinska läkemedel som är avsedda att användas på livsmedelsproducerande djur skall det framgå av restämnesdokumentationen

1. i vilken utsträckning och hur länge rester av det veterinärmedicinska läkemedlet eller metaboliter av detta finns kvar i vävnader från det behandlade djuret eller i livsmedel som framställts av dessa,
2. att det är möjligt att fastställa realistiska karensperioder som kan iaktas under de förhållanden som råder inom husdjursproduktion, så att det går att undanröja varje hälsorisk vid konsumtionen av livsmedel från behandlade djur samt problem inom livsmedelsindustrin,
3. att det finns praktiskt genomförbara analysmetoder för att kontrollera att karensperioderna iaktas och att dessa analysmetoder är lämpade för rutinmässig användning.

2. Metabolism och restproduktskinetik**2.1 Farmakokinetik (absorption, distribution, biotransformering, exkretion)**

Syftet med farmakokinetiska undersökningar i fråga om rester av veterinärmedicinska läkemedel är att utvärdera produktens absorption, distribution, omvandling i kroppen och utsöndring hos den djurart som produkten är avsedd för.

Slutprodukten, eller en bioekvivalent formulering, skall administreras till den djurart som läkemedlet är avsett för i högsta rekommenderade dos.

Omfattningen av läkemedlets absorption skall beskrivas fullständigt med beaktande av administrerings sättet. Om det kan visas att den systemiska absorptionen av läkemedel för utvärtes bruk är försumbar krävs inga ytterligare undersökningar av restprodukterna.

Läkemedlets distribution i den djurart som läkemedlet är avsett för skall beskrivas. Möjligheten till plasmaproteinbindning eller övergång till mjölk eller ägg och till ackumulering av lipofila föreningar skall beaktas.

Vägarna för utsöndringen av produkten från det djur som läkemedlet är avsett för skall beskrivas. De viktigaste metaboliterna skall identifieras och karakteriseras.

2.2 Restproduktsreduktion

Syftet med detta slag av undersökningar, som mäter den hastighet med vilken restprodukterna reduceras i det djur som läkemedlet är avsett för efter det att läkemedlet sist administrerats, är att göra det möjligt att fastställa karensperioder.

Vid skilda tillfällen efter det att försöksdjuret har fått den sista dosen av läkemedlet skall de befintliga restmängderna bestämmas med lämpliga fysi-

▼B

kaliska, kemiska eller biologiska metoder. De tekniska metoderna och deras tillförlitlighet och känslighet skall anges.

3. **Rutinmässig analysmetod för påvisande av restprodukter**

Förslag skall ges till analysmetoder som kan genomföras vid en rutinundersökning och som har en känslighetsnivå som gör det möjligt att med säkerhet påvisa brott mot de lagstadgade gränsvärdena för restmängder.

Den föreslagna analysmetoden skall beskrivas i detalj. Den skall valideras och vara tillräckligt osofistikerad för att kunna användas under normala förhållanden vid rutinkontroll av restprodukter.

Följande utmärkande drag skall beskrivas:

- Specificitet.
- Noggrannhet, även känslighet.
- Precision.
- Gräns för påvisande.
- Gräns för kvantifiering.
- Genomförbarhet och tillämplighet vid normala laboratorieförhållanden.
- Känslighet för störningar.

Den föreslagna analysmetodens lämplighet skall bedömas i belysning av aktuell vetenskaplig och teknisk kunskap vid tiden för ansökan.

Kapitel II

Redovisning av särskilda uppgifter och handlingar

I dokumentationen om restproduktskontrollerna skall, liksom i varje vetenskapligt arbete, följande ingå:

- a) En inledning som definierar ämnet med de eventuella litteraturhänvisningar som kan vara av betydelse.
- b) En detaljerad beskrivning av den undersökta substansens identitet, i vilken ingår:
 - sammansättning,
 - renhet,
 - identifikationsuppgifter för tillverkningsplatsen,
 - förhållande till den slutliga produkten,
 - specifik aktivitet och radioaktiv renhet hos märkta substanser,
 - de märkta atomernas position i molekylen.
- c) En detaljerad försöksplan med motivering för eventuellt utelämnande av vissa undersökningar som angivits ovan, beskrivning av de metoder, den utrustning och det material som använts, upplysningar om djurens art, ras eller stam, varifrån de anskaffats, deras antal, betingelser för förvaring och utfodring.
- d) Samtliga uppnådda resultat, såväl gynnsamma som ogynnsamma. Data från försöken skall beskrivas så detaljerat att resultaten kan utvärderas kritiskt och oberoende av den tolkning som gjorts av författaren. Resultaten kan åtföljas av illustrationer.
- e) En statistisk analys av resultaten, om försöksprogrammet kräver detta, med uppgifter om statistisk varians.
- f) En objektiv diskussion av de uppnådda resultaten som utmynnar i förslag till gränsvärden för restmängder av de aktiva substanser som ingår i produkten, med uppgift om vilken markörrest och vilka målvävnader det gäller, samt förslag till nödvändiga karenstider för att säkerställa att inga rester som kan utgöra en fara för konsumenten finns i livsmedel som härrör från behandlade djur.
- g) En avslutande expertrapport som ger en detaljerad kritisk analys av den information som angetts ovan i belysning av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för anmälan samt en detaljerad sammanfattning av resultaten av testerna rörande restprodukter och fullständiga litteraturhänvisningar.

DEL 4

Prekliniska och kliniska prövningar

De särskilda uppgifter och handlingar som skall bifogas en ansökan om försäljningstillstånd enligt artiklarna 12.3 j och 13.1 skall redovisas enligt bestämmelserna i denna del.

▼B

Kapitel I

Prekliniska krav

Prekliniska studier krävs för att fastställa produktens farmakologiska aktivitet och tolerans.

A. FARMAKOLOGI

A.1. *Farmakodynamik*

De farmakodynamiska studierna skall planeras utifrån två klart skilda utgångspunkter.

För det första skall den verkningsmekanism och de farmakologiska effekter som den rekommenderade praktiska användningen grundar sig på beskrivas på ett tillfredsställande sätt. Resultaten skall uttryckas kvantitativt (med användning t.ex. av dos-effektkurvor, tid-effektkurvor etc.) och om möjligt i jämförelse med en substans med väl känd effekt. När effekten anges vara starkare för en aktiv substans skall skillnaden påvisas och styrkas genom statistisk signifikans.

För det andra skall den ansvarige forskaren lägga fram en allmän farmakologisk karakteristik av den aktiva substansen med särskild hänsyn till möjliga biverkningar. I allmänhet skall huvudfunktionerna undersökas.

Den ansvarige forskaren skall bestämma vilken verkan administreringsväg, formulering o.s.v. har på den aktiva substansens farmakologiska aktivitet.

Dessa undersökningar skall göras mer ingående om den rekommenderade dosen närmar sig den som kan väntas ge biverkningar.

Försökstekniken skall, om det inte är fråga om standardprocedurer, beskrivas tillräckligt ingående för att kunna upprepas och den ansvarige forskaren måste styrka dess tillämplighet. De experimentella resultaten skall läggas fram på ett överskådligt sätt, och statistisk signifikans skall anges för vissa slag av försök.

Om inte goda skäl för motsatsen kan anföras, skall även en undersökning göras för att fastställa om upprepad tillförsel av substansen medför någon kvantitativ förändring av effekterna.

Kombinationer av läkemedel kan vara berättigade antingen på farmakologiska grunder eller på grund av kliniska indikationer. I det första fallet skall den farmakodynamiska och/eller farmakokinetiska studien påvisa interaktioner som skulle kunna göra kombinationen av värde vid kliniskt bruk. I det senare fallet, när man eftersträvar ett vetenskapligt berättigande för kombinationen genom kliniska försök, skall det av undersökningen framgå om de effekter som förväntas från kombinationen kan påvisas hos djur och betydelsen av eventuella biverkningar skall åtminstone undersökas. Om en ny aktiv substans ingår i kombinationen skall denna först ha undersökts grundligt.

A.2. *Farmakokinetik*

Grundläggande farmakokinetisk information om en ny aktiv substans är i allmänhet värdefull i kliniskt sammanhang.

Målen för farmakokinetiska studier gäller två huvudområden:

- i) deskriptiv farmakokinetik som leder till en bedömning av grundläggande parametrar som elimination ur kroppen, distributionsvolym(er), genomsnittlig tid som läkemedlet kvarstannar i kroppen o.s.v.,
- ii) användning av dessa parametrar för att undersöka förhållandena mellan doseringsföreskrifter, koncentration i plasma och vävnader och de farmakologiska, terapeutiska eller toxiska effekterna.

Det är som regel nödvändigt att genomföra farmakokinetiska studier på den djurart läkemedlet är avsett för för att kunna använda läkemedel med största möjliga effektivitet och säkerhet. Dessa studier är särskilt värdefulla som stöd för kliniker i upprättandet av doseringsföreskrifter (administreringsväg och -ställe, dos, doseringsintervall, antal administreringar o.s.v.) och i anpassningen av doseringsföreskrifterna till vissa populationsvariabler (t.ex. ålder, sjukdom). Sådana studier kan vara effektivare räknat i antal djur och, allmänt sett, ge mer information än de klassiska doseringsstudierna.

Då det gäller nya kombinationer av kända substanser som har undersökts enligt bestämmelserna krävs inte farmakokinetiska studier av den fasta kombinationen om det kan visas att de aktiva substansernas farmakokinetiska egenskaper inte förändras då de administreras i en fast kombination.

▼B**A.2.1 Biotillgänglighet/bioekvivalens**

Lämpliga biotillgänglighetsstudier skall företas för att fastställa bioekvivalens

- då en produkt med ny formulering jämförs med den redan existerande produkten,
- då ett nytt administrerings sätt eller en ny administreringsväg skall jämföras med en vedertagen metod,
- i samtliga fall som avses i artikel 13.1.

B. TOLERANS HOS DEN DJURART SOM LÄKEMEDLET ÄR AVSETT FÖR

Syftet med denna studie, som skall utföras på alla djurarter som läkemedlet är avsett för, är att genomföra lokala och allmänna toleransförsök på samtliga dessa djurarter med en utformning som syftar till att fastställa ett tolererat doseringsintervall som är tillräckligt stort för att ge en tillräcklig säkerhetsmarginal samt också de kliniska symptomen på intolerans, då rekommenderad(e) administreringsväg(ar) används, i den utsträckning detta kan uppnås genom att behandlingsdosen och/eller behandlingstiden ökas. Försöksrapporten skall innehålla så många detaljer som möjligt om de förväntade farmakologiska effekterna och biverkningarna. Vid bedömningen av de senare skall vederbörlig hänsyn tas till att värdet av de djur som används kan vara mycket högt.

Läkemedlet skall åtminstone administreras via den rekommenderade administreringsvägen.

C. RESISTENS

Uppgifter om uppkomst av resistenta organismer är nödvändiga då det gäller läkemedel som är avsedda att förebygga eller behandla infektionssjukdomar eller parasitangrepp hos djur.

Kapitel II*Kliniska krav***1. Allmänna principer**

Syftet med kliniska prövningar är att påvisa eller dokumentera det veterinärmedicinska läkemedlets effekt efter att det administrerats i rekommenderad dos, att ange indikationer och kontraindikationer för det med hänsyn till djurart, ålder, ras och kön, bruksanvisningar och eventuella biverkningar samt dess oskadlighet och tolerans under normala användningsbetingelser.

Om inte undantag från detta kan motiveras skall kliniska prövningar utföras med en kontrollgrupp djur (kontrollerade kliniska prövningar). Den uppnådda effekten skall jämföras med ett placebo preparat eller avsaknad av behandling och/eller effekten av ett godkänt läkemedel med känt terapeutiskt värde. Samtliga erhållna resultat, såväl positiva som negativa, skall rapporteras.

Diagnosmetoderna skall redovisas. Resultaten skall framläggas med tillämpning av kvantitativa eller konventionella kliniska kriterier. Lämpliga statistiska metoder skall användas och valet motiveras.

Då det gäller veterinärmedicinska läkemedel som i första hand är avsedda att verka prestationshöjande skall särskild uppmärksamhet ägnas

- avkastningen av husdjursproduktionen,
- husdjursproduktionens kvalitet (organoleptiska, näringsmässiga, hygieniska och tekniska kvaliteter),
- näringsmässig effektivitet och tillväxten hos djuret,
- djurets allmänna hälsostatus.

Experimentella data skall bekräftas av data som erhållits under normala produktionsbetingelser.

Om den sökande kan visa att han saknar möjlighet att ge fullständiga data om den terapeutiska effekten vid vissa indikationer av något av följande skäl:

- a) De indikationer läkemedlet är avsett för är så sällsynta att den sökande inte rimligen kan förväntas kunna lämna fullständig bevisning.
- b) På vetenskapens nuvarande ståndpunkt kan fullständig bevisning inte lämnas.

Vid sådant förhållande kan försäljningstillstånd endast lämnas på följande villkor:

- a) Läkemedlet i fråga skall endast kunna förskrivas av veterinär och, i vissa fall, endast administreras under strikt veterinärkontroll.

▼B

- b) Bipacksedeln och eventuellt annat informationsmaterial måste fästa den praktiserande veterinärens uppmärksamhet på att de befintliga uppgifterna om läkemedlet i fråga ännu i vissa, särskilt angivna, avseenden är ofullständiga.

2. Utförande av prövningarna

Alla veterinärmedicinska kliniska prövningar skall utföras enligt en fullständig och detaljerad försöksplan som skall redovisas skriftligt innan prövningen påbörjas. Försöksdjurens välbefinnande skall stå under tillsyn av veterinär och beaktas fullt ut varje gång en försöksplan utarbetas och under hela den tid prövningen pågår.

I förväg upprättade, systematiska och skriftligt redovisade metoder skall krävas för organisation, genomförande, datainsamling och kontroll av de kliniska prövningarna.

Innan en prövning påbörjas skall ägaren till de djur som skall användas vid prövningen ges fullständig information och lämna sitt medgivande. Medgivandet skall dokumenteras. Särskilt skall djurägaren skriftligen informeras om följderna av att djuren deltar i prövningen för det fortsatta handhavandet av djuren eller för livsmedel från behandlade djur. En kopia av detta meddelande, kontraserat av djurägaren med angivande av datum skall ingå i dokumentationen för prövningen.

Såvida inte prövningen genomförs som blindprov skall bestämmelserna i artiklarna 58, 59 och 60 om märkning av veterinärmedicinska produkter tillämpas analogiskt på beredningar som är avsedda att användas vid veterinärmedicinska kliniska prövningar. I samtliga fall skall texten "får endast användas vid veterinärmedicinska kliniska prövningar" förekomma i märkningen på framträdande plats och med outplånlig skrift.

Kapitel III

Särskilda uppgifter och dokument

I dokumentationen om läkemedlets effekt skall, liksom i varje vetenskapligt arbete, ingå en inledning som definierar ämnet med de eventuella litteraturhänvisningar som kan vara av betydelse.

All preklinisk och klinisk dokumentation skall vara tillräckligt detaljerad för att en objektiv bedömning skall kunna göras. Alla studier och försök skall redovisas, oavsett om de är gynnsamma eller ogynnsamma för den sökande.

1. Redovisning av prekliniska iakttagelser

När så kan ske skall alltid uppgifter lämnas om

- försök som påvisar farmakologiska effekter,
- försök som påvisar de farmakologiska mekanismer som ligger bakom den terapeutiska effekten,
- försök som visar de huvudsakliga farmakokinetiska processerna.

Om oväntade resultat uppträder under prövningarna skall dessa redovisas ingående.

Dessutom skall följande uppgifter lämnas i alla prekliniska studier:

- En sammanfattning.
- En detaljerad försöksplan som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts och innehåller uppgifter om t.ex. djurart, ålder, vikt, kön, antal, djurens ras eller stam och identitet, dosering, administreringsväg och tidsplan för administreringen.
- En statistisk resultatanalys, när detta är motiverat.
- En objektiv diskussion av de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om produktens oskadlighet och effekt.

En förklaring måste lämnas om dessa uppgifter utelämnas helt eller delvis.

2.1 Redovisning av kliniska iakttagelser

Samtliga uppgifter skall lämnas av varje försöksansvarig, vid individuell behandling på individuella journaler och vid kollektiv behandling på kollektiva journaler.

Uppgifter skall lämnas enligt följande:

- Den ansvarige forskarens namn, adress, befattning och kvalifikationer.
- Tid och plats för behandlingen samt djurägarens namn och adress.

▼B

- c) Uppgifter i försöksplanen som beskriver de metoder som använts, även randomiseringsmetoder och metoder för blindförsök, samt bl.a. administreringsväg, tidsplan för administreringen, dosering, identifikationsuppgifter för försöksdjuren, djurart, raser eller stammar, ålder, vikt, kön och fysiologisk status.
- d) Uppfödning- och utfodringsmetoder med uppgift om fodersammansättningen och art och mängd för eventuella fodertillsatser.
- e) Anamnes (så fullständig som möjligt), eventuella tillstötande sjukdomar och dessas förlopp.
- f) Diagnos och de medel som använts vid denna.
- g) Sjukdomssymptom och sjukdomens svårighetsgrad, om möjligt enligt konventionella kriterier.
- h) Detaljerad beskrivning av den kliniska försöksformulering som använts vid undersökningen.
- i) Doseringen av läkemedlet, administrerings sätt, -väg och -frekvens och de eventuella försiktighetsåtgärder som vidtagits under administreringen (t.ex. hastigheten vid injicering).
- j) Behandlingstidens och den efterföljande observationsperiodens längd.
- k) Fullständiga upplysningar om de läkemedel (utöver det läkemedel som prövades) som administrerades under undersökningstiden, antingen före eller samtidigt med testprodukten samt i det senare fallet upplysningar om observerade interaktioner.
- l) Samtliga resultat av de kliniska prövningarna (även ogynnsamma eller negativa resultat) med en fullständig redogörelse för de kliniska observationerna och resultaten av de objektiva aktivitetstest (laboratorieanalyser, fysiologiska test) som krävs för att bedöma ansökan. De använda teknikerna måste specificeras och signifikansen av eventuella variationer i resultaten förklaras (till exempel metodvarians, varians mellan individer eller effekt av medicineringen). Att farmakodynamisk effekt kan påvisas hos djur skall inte i sig vara tillräcklig bevisning för slutsatser om eventuell terapeutisk effekt.
- m) Samtliga uppgifter om eventuella oavsedda effekter, skadliga eller ej, och om de åtgärder som kan ha vidtagits till följd av dessa. Förhållandet orsak-verkan skall om möjligt undersökas.
- n) Effekter på djurens produktivitet (till exempel: värpning, mjölkproduktion och fortplantningsförmåga).
- o) Effekter på kvaliteten hos de livsmedel som härrör från behandlade djur, särskilt då prövningen gäller läkemedel som är avsedda att användas som prestationshöjande medel.
- p) En sammanfattning av varje individuellt fall eller, i fråga om kollektiv behandling, varje kollektivt fall.

Om en eller flera av punkterna a till p utelämnas, skall detta motiveras.

Innehavaren av godkännande för försäljning för det veterinärmedicinska läkemedlet skall vidta alla nödvändiga åtgärder för att säkerställa att de originaldokument som ligger till grund för inlämnade data bevaras under minst fem år efter det att godkännandet för försäljning för produkten har upphört att gälla.

2.2 Sammanfattning och slutsatser av de kliniska iakttagelserna

De kliniska iakttagelserna vid varje klinisk prövning skall redovisas kortfattat i en sammanfattning av försöken och dessas resultat, varvid följande särskilt skall anges:

- a) Antalet djur i kontrollgruppen, antalet - individuellt eller kollektivt - behandlade djur med uppdelning efter djurart, ras eller stam, ålder och kön.
- b) antal djur som i förtid avskildes från prövningarna och skälen till detta.
- c) i fråga om djur i kontrollgruppen, uppgift om de
 - inte fick någon behandling,
 - fick ett placebopreparat,
 - fick ett annat läkemedel som är godkänt och har känd verkan,
 - fick den prövade aktiva substansen i en annan formulering eller via en annan administreringsväg.
- d) de iakttagna biverkningarnas frekvens.
- e) iakttagelser om effekter på produktiviteten (till exempel värpning, mjölkproduktion, fortplantningsförmåga och livsmedelskvalitet).

▼B

- f) uppgifter om försöksdjur som kan löpa större risker på grund av ålder, uppfostrings- eller utfodringsmetod eller den användning de är avsedda för eller djur vilkas fysiologiska eller patologiska tillstånd kräver särskild uppmärksamhet.
- g) en statistisk utvärdering av resultaten, om försöksprogrammet motiverar detta.

Slutligen skall försöksledaren dra allmänna slutsatser av vad som framkommit under försöken och ange sin uppfattning om läkemedlets oskadlighet under de föreslagna användningsbetingelserna och dess terapeutiska effekt samt lämna eventuell betydelsefull information om indikationer och kontraindikationer, dosering och genomsnittlig behandlingstid samt, i tillämpliga fall, om eventuella observerade interaktioner med andra läkemedel eller med fodertillsatser samt om eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som bör vidtas under behandlingen och om kliniska symptom på överdosering.

Då det gäller kombinationsprodukter skall försöksledaren även dra slutsatser om produktens oskadlighet och effekt jämfört med separat administrering av de aktiva substanser som ingår i kombinationen.

3. Avslutande expertrapport

I den avslutande expertrapporten skall en ingående kritisk analys göras av all preklinisk och klinisk dokumentation i belysning av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för ansökan och en detaljerad sammanfattning lämnas av resultaten av de försök och prövningar som rapporterats med fullständiga bibliografiska hänvisningar.

AVDELNING II

Krav för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel

Utan inskränkning av de särskilda kraven i gemenskapslagstiftningen beträffande bekämpning och utrotande av djursjukdomar skall följande krav gälla för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel.

DEL 5

Sammanfattning av ansökningshandlingarna

A. ADMINISTRATIVA UPPGIFTER

Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedel som ansökan gäller skall identifieras med namn och namn på aktiva substanser samt styrka och läkemedelsform, administreringssätt och administreringsväg och en beskrivning av produktens slutliga utformning i samband med försäljning.

Den sökandes namn och adress skall anges samt namn och adress för tillverkarna och de tillverkningsställen som medverkar i de olika skederna av tillverkningen (inklusive tillverkaren av slutprodukten och tillverkaren eller tillverkarna av den eller de aktiva substanserna) och i förekommande fall importörens namn och adress.

Den sökande skall ange hur många bilagor med dokumentation som inlämnas till stöd för ansökan och titlarna på dessa samt, om så har skett, vilka produktprover som även har bifogats.

Till de administrativa uppgifterna bifogas kopior av en handling som styrker att tillverkaren har tillverkningstillstånd för de berörda immunologiska veterinärmedicinska läkemedlen enligt artikel 44 (med en kort beskrivning av produktionsanläggningen). Dessutom skall en förteckning lämnas över de organismer som hanteras på produktionsanläggningen.

Den sökande skall lämna en förteckning över de länder i vilka godkännande för försäljning har beviljats, kopior av samtliga sammanfattningar av produktens viktigaste egenskaper enligt artikel 14 i den utformning som har godkänts av medlemsstaterna och en förteckning över de länder i vilka en ansökan har lämnats in.

B. SAMMANFATTNING AV PRODUKTENS VIKTIGASTE EGENSKAPER

Den sökande skall föreslå en sammanfattning av produktens viktigaste egenskaper enligt artikel 14.

Dessutom skall den sökande tillhandahålla ett eller flera prover på, eller modeller av, det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets försäljningsförpackning samt en bipacksedel om en sådan krävs.



C. EXPERTRAPPORTER

Enligt artikel 15.2 och 15.3 skall den sökande lämna expertrapporter om samtliga delområden som ingår i dokumentationen.

Varje expertrapport skall bestå av en kritisk bedömning av de undersökningar och/eller försök som har utförts enligt detta direktiv och meddela alla uppgifter som är av betydelse för bedömningen. Experten skall lämna ett yttrande om huruvida tillräckliga garantier har lämnats för produktens kvalitet, säkerhet och effekt. En faktasammanfattning är inte tillräcklig.

Samtliga viktiga uppgifter skall sammanfattas i en bilaga till expertrapporten som, i alla de fall då detta är möjligt, även skall innehålla grafisk presentation eller tabeller. Expertrapporten och sammanfattningarna skall innehålla noggranna korshänvisningar till de upplysningar som återfinns i huvuddokumentationen.

Samtliga expertrapporter skall utarbetas av en person med lämpliga kvalifikationer och lämplig erfarenhet. Rapporten skall undertecknas av experten med angivande av datum och till den skall fogas kortfattade upplysningar om expertens utbildningsbakgrund samt om hans yrkesmässiga vidareutbildning och erfarenhet. Expertens yrkesmässiga förhållande till sökanden skall anges.

DEL 6

Analytiska (fysikalisk-kemiska, biologiska eller mikrobiologiska) prövningar av immunologiska veterinärmedicinska läkemedel

Samtliga undersökningsmetoder skall överensstämma med den vetenskapliga ståndpunkten vid det aktuella tillfället och vara validerade. Resultaten av valideringarna skall tillhandahållas.

Undersökningsmetoden, eller i förekommande fall samtliga undersökningsmetoder, skall beskrivas tillräckligt ingående för att kontrollundersökningar skall kunna utföras på begäran av den behöriga myndigheten. Eventuell särskild apparatur och utrustning skall beskrivas med angivande av alla väsentliga detaljer, om möjligt åtföljt av figur. Sammansättningen av de reagens som har använts vid laboratorieförsöken skall om så är nödvändigt kompletteras med tillverkningsmetoden. Då det gäller undersökningsmetoder som ingår i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé kan denna beskrivning ersättas av en fullständig hänvisning till den farmakopé som avses.

A. KVALITATIVA OCH KVANTITATIVA UPPGIFTER OM BESTÅNDSDELARNA

De uppgifter och dokument som skall åtfölja ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 12.3 c skall ställas samman enligt följande anvisningar:

1. Kvalitativa uppgifter

Med *kvalitativa uppgifter* om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets samtliga beståndsdelar skall avses beteckningen på eller beskrivning av

- den eller de aktiva substanserna,
- adjuvansämnen,
- hjälpämnen, oavsett art eller mängd, däribland konserveringsmedel, stabilisatorer, emulgatorer, färgämnen, smakämnen, aromämnen, markörer o.s.v.,
- beståndsdelarna i den läkemedelsform som är avsedd att administreras till djur.

Dessa uppgifter skall kompletteras med alla relevanta uppgifter i fråga om läkemedelsbehållaren och, i tillämpliga fall, om dess förslutningsanordning samt detaljer om de tillbehör som krävs vid användningen eller administreringen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet och som skall levereras tillsammans med produkten.

2. Med den *gängse terminologi* som skall användas vid beskrivningen av beståndsdelarna i immunologiska veterinärmedicinska läkemedel skall, oavsett övriga bestämmelser i artikel 12.3 c, avses:

- för substanser som är upptagna i *Europeiska farmakopén* - eller, om så inte är fallet, i den nationella farmakopén i någon av medlemsstaterna - huvudtiteln i monografien, som skall vara obligatorisk för alla substanser av detta slag, tillsammans med hänvisning till berörd farmakopé,
- för andra substanser, det internationella generiska namn som har rekommenderats av Världshälsoorganisationen, eventuellt åtföljt av annat generiskt namn eller, om inga sådana finns, den exakta vetenskapliga beteckningen; för substanser som saknar internationellt generiskt namn eller exakt vetenskaplig benämning skall utgångsmaterialet och frams-

▼B

tällningssättet beskrivas, i tillämpliga fall tillsammans med övriga relevanta detaljer,

- vad beträffar färgämnen, deras beteckning genom den "E"-kod som de har tilldelats i direktiv 78/25/EEG.

3. Kvantitativa uppgifter

Vad gäller *kvantitativa uppgifter* om de verksamma beståndsdelarna i ett immunologiskt veterinärmedicinskt läkemedel är det nödvändigt att alltid då så är möjligt ange antalet organismer, specifikt proteininnehåll, massa, antalet internationella enheter (IE) eller enheter av biologisk aktivitet, antingen per dosenhet eller per volymenhet för varje aktiv substans samt, för adjuvans och hjälpämnen, massa eller volym för vart och ett av dem med vederbörligt beaktande av vad som föreskrivs i avsnitt B.

Om en internationell enhet av biologisk aktivitet har definierats skall denna användas.

Enheter av biologisk aktivitet för vilka uppgifter saknas i publicerat material skall uttryckas på ett sådant sätt att det ger otvetydiga upplysningar om substansernas aktivitet, t.ex. genom att man anger de immunologiska effekter som ligger till grund för metoden för att bestämma doseringen.

4. Farmaceutiskt utvecklingsarbete

En förklaring skall ges om valet av sammansättning, beståndsdelar och behållare med stöd av vetenskapliga uppgifter från det farmaceutiska utvecklingsarbetet. Översättning skall anges och motiveras. Effektiviteten hos eventuella konserveringssystem skall styrkas.

B. BESKRIVNING AV TILLVERKNINGSMETODEN FÖR SLUTPRODUKTEN

Den beskrivning av tillverkningsmetoden som skall ingå i ansökan om godkännande för försäljning enligt artikel 12.3 d skall utformas så att den ger en adekvat sammanfattning av de tillvägagångssätt som har använts.

Av denna anledning skall den minst omfatta

- de olika stegen i tillverkningsprocessen (även reningsmetoder) så att det går att bedöma reproducerbarheten samt om risker finns för ogynnsamma effekter på slutprodukterna, som t.ex. mikrobiologisk kontaminering,
- vid kontinuerlig tillverkning, fullständiga uppgifter om de försiktighetsmått som har vidtagits för att se till att varje sats av slutprodukten är homogen och att de olika tillverkningssatserna har identiska egenskaper,
- uppgift om de substanser som inte kan återvinnas under tillverkningsprocessen,
- fullständiga uppgifter om blandningen med mängduppgifter för alla använda substanser,
- uppgifter om på vilket stadium i tillverkningen prover tas för processkontroll.

C. PRODUKTION OCH KONTROLL AV UTGÅNGSMATERIALET

I detta avsnitt avses med *utgångsmaterial* alla beståndsdelar som används vid produktionen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet. De odlingssubstrat som används för att producera den aktiva substansen betraktas som ett enda utgångsmaterial.

I fråga om

- en aktiv substans som inte beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, eller
- en aktiv substans som beskrivs i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, om den framställs enligt en metod som kan medföra förekomst av föroreningar som inte omnämns i monografin i farmakopén och för vilken monografin är otillräcklig för en tillfredsställande kvalitetskontroll

som tillverkas av någon annan än sökanden, kan denne vidta åtgärder så att tillverkaren av den aktiva substansen sammanställer en detaljerad beskrivning av tillverkningsmetoden, kvalitetskontrollen under tillverkningsprocessen och valideringen av processen och lämnar dessa handlingar direkt till den behöriga myndigheten. I detta fall skall tillverkaren dock förse sökanden med alla uppgifter som kan krävas för att den senare skall kunna ansvara för läkemedlet. Tillverkaren skall skriftligt bekräfta för sökanden att han kommer att se till att tillverkningssatsernas egenskaper inte varierar och att han inte kommer att förändra tillverkningsprocessen eller specifikationerna utan att underrätta

▼B

sökanden. Dokument och uppgifter till stöd för ansökan om en sådan förändring skall lämnas till de behöriga myndigheterna.

De uppgifter och handlingar som skall åtfölja en ansökan om godkännande för försäljning enligt artiklarna 12.3 i, 12.3 j samt 13.1 skall innehålla resultaten av de undersökningar som gäller kvalitetskontrollen av samtliga beståndsdelar som används och sammanställas enligt följande föreskrifter.

1. Utgångsmaterial som är upptagna i farmakopéer

Monografierna i *Europeiska farmakopén* skall gälla för alla substanser som förekommer där.

Beträffande övriga substanser kan varje medlemsstat i fråga om produkter som framställs inom dess territorium kräva att de skall motsvara kraven i den nationella farmakopén.

Beståndsdelar som uppfyller kraven i *Europeiska farmakopén* eller farmakopén i någon medlemsstat skall anses uppfylla kraven i artikel 12.3 i. I detta fall får beskrivningen av analysmetoderna ersättas med en utförlig hänvisning till ifrågavarande farmakopé.

Hänvisningar till farmakopéer i tredje land kan tillåtas i de fall då substansen varken finns beskriven i *Europeiska farmakopén* eller i den nationella farmakopén i fråga. I detta fall skall monografin inlämnas, om så är nödvändigt tillsammans med en översättning för vilken den sökande är ansvarig.

Färgämnen skall alltid uppfylla kraven i direktiv 78/25/EEG.

Rutinundersökningar av varje tillverkningssats av utgångsmaterial skall ske på det sätt som har angivits i ansökningen om godkännande för försäljning. Om andra undersökningar än de som nämns i farmakopén utförs, skall det styrkas att utgångsmaterialen uppfyller kvalitetskraven i denna farmakopé.

Om specifikationerna, eller de övriga bestämmelserna, för någon substans enligt monografin i *Europeiska farmakopén* eller en medlemsstats farmakopé inte är tillräckliga för att säkerställa substansens kvalitet, kan de behöriga myndigheterna kräva mer relevanta specifikationer från innehavaren av godkännande för försäljning.

De behöriga myndigheterna skall underrätta de myndigheter som är ansvariga för farmakopén i fråga. Innehavaren av godkännande för försäljning skall förse de myndigheter som ansvarar för farmakopén med detaljerade upplysningar om de brister som har ansetts finnas och om de ytterligare specifikationer som tillämpas.

Om ett utgångsmaterial varken finns beskrivet i *Europeiska farmakopén* eller i någon medlemsstats farmakopé, kan det godtas att materialet motsvarar kraven i farmakopén i tredje land. I sådana fall skall den sökande lämna in en kopia av monografin och, om så är nödvändigt, valideringen av de undersökningsmetoder som nämns i monografin samt en översättning om detta krävs. Då det gäller aktiva substanser skall bevisning lämnas för att monografin ger tillräckliga garantier för en tillfredsställande kontroll av deras kvalitet.

2. Utgångsmaterial som inte är upptagna i en farmakopé

2.1 Utgångsmaterial av biologiskt ursprung

Produktionen av vaccin skall alltid när så är möjligt baseras på lotsystem för frömaterial och på etablerade cellbanker. Vid produktion av immunologiska veterinärmedicinska produkter som består av sera skall de producerande djurens ursprung, allmänna hälsostatus och immunologiska status anges. Väl beskrivna pooler för källmaterial skall användas.

Utgångsmaterialens ursprung och bakgrund skall beskrivas och dokumenteras. Då det gäller gentekniskt framställda utgångsmaterial skall i denna information bl.a. ingå en beskrivning av utgångsceller eller -stammar, expressionsvektorns konstruktion (namn, ursprung, replikonfunktion, promotor och andra styrelement), kontroll av den DNA- eller RNA-sekvens som slutinpassat, oligonukleotidsekvenser för plasmidvektor i cellerna, den plasmid som använts för kotransfektion, tillförda eller avlägsnade gener, slutkonstruktionens biologiska egenskaper och exprimerade gener, kopianummer och genetisk stabilitet.

Frömaterial, inklusive cellbanker och råserum för antiserumproduktion skall kontrolleras i fråga om identitet och främmande agens.

Information skall lämnas om samtliga substanser av biologiskt ursprung som används på varje stadium av tillverkningsprocessen. I denna information skall ingå

— uppgifter om råvarukällan,

▼B

- uppgifter om eventuell förädling, rening eller inaktivering med upplysningar om valideringen av dessa processer och om kontroller av pågående processer,
- uppgifter om de eventuella kontamineringsprov som utförs på varje sats av substansen.

Om det upptäcks eller misstänks att främmande agens förekommer skall det material som berörs kasseras eller endast användas under ytterst exceptionella förhållanden då en ytterligare behandling av produkten kan säkerställa att dessa agens elimineras och/eller inaktiveras. Det skall styrkas att en sådan eliminering och/eller inaktivering av dessa främmande agens har skett.

Då cellbanker används skall det styrkas att cellernas egenskaper har förblivit oförändrade fram till och med den mest framskridna nivån i produktionen.

I fråga om levande försvagade vacciner skall bevisning lämnas för att försvagningen av fröets egenskaper är stabil.

Om så krävs skall prover på det biologiska utgångsmaterialet eller de reagens som används i testmetoderna lämnas så att den behöriga myndigheten ges möjlighet att låta utföra kontrollprovningar.

2.2 Utgångsmaterial av icke-biologiskt ursprung

Beskrivningen skall lämnas i form av en monografi med följande rubriker:

- Namnet på utgångsmaterialet enligt anvisningarna i avsnitt A, punkt 2, skall kompletteras med uppgift om eventuella handelsnamn eller vetenskapliga synonymer.
- Beskrivning av utgångsmaterialet, med en utformning som är likartad med den som tillämpas i *Europeiska farmakopén*.
- Utgångsmaterialets funktion.
- Identifieringsmetoder.
- Renheten skall beskrivas i relation till summan av förutsebara föroreningar, särskilt de som kan ha en skadlig effekt och, om så är nödvändigt, de som, med hänsyn till substanskombination som ansökan om godkännande för försäljning gäller, kan ha en negativ inverkan på det veterinärmedicinska läkemedlets stabilitet eller störa analysresultaten. En kort beskrivning skall lämnas av de tester som görs för att fastställa renheten hos varje sats av utgångsmaterialet.
- Eventuella särskilda försiktighetsåtgärder som kan vara nödvändiga vid lagring av ett utgångsmaterial och, om det är nödvändigt, längsta lagringstid skall anges.

D. SPECIFIKA ÅTGÄRDER FÖR ATT HINDRA ÖVERFÖRING AV ANIMAL SPONGIFORM ENCEFALOPATI

Den sökande skall styrka att det veterinärmedicinska läkemedlet har tillverkats i enlighet med den vägledning om minimering av risken för överföring av animal spongiform encefalopati via veterinärmedicinska läkemedel och de uppdateringar av denna som offentliggjorts i volym 7 av Europeiska kommissionens publikation "Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen".

E. KONTROLLER UNDER TILLVERKNINGSPROCESSEN

De uppgifter och den dokumentation som enligt artiklarna 12.3 i, 12.3 j samt 13.1 skall åtfölja ansökan om godkännande för försäljning skall omfatta upplysningar om de kontroller som utförs av mellanprodukterna i syfte att säkerställa likformighet i tillverkningsprocessen och i fråga om den färdiga produkten.

Då det gäller inaktiverade eller avgiftade vacciner skall inaktiveringen eller avgiftningen kontrolleras vid varje tillverkningstillfälle omedelbart efter inaktiverings- eller avgiftningsprocessen.

F. KONTROLL AV DEN FÄRDIGA PRODUKTEN

I de särskilda uppgifter och dokument som skall åtfölja ansökan om godkännande för försäljning enligt artiklarna 12.3 i, 12.3 j samt 13.1 skall ingå upplysningar om kontroller av den färdiga produkten. Då tillämpliga monografier finns gäller att, om man använder andra undersökningsmetoder och gränsvärden än dem som nämns i monografierna i *Europeiska farmakopén* eller, om sådana saknas där, i den nationella farmakopén i en medlemsstat, skall bevisning lämnas för att den färdiga produkten skulle ha uppfyllt kvalitetskraven för läkemedelsformen i fråga i denna farmakopé, om den hade undersökts enligt de monografier som återfinns där. I ansökan om godkännande för försäljning skall en förteckning lämnas över alla undersökningar som utförs på representativa prover av varje sats av den färdiga produkten. För de undersökningar som

▼B

inte utförs på varje tillverkningsats skall frekvensen anges. Kvantitetsgränser för tillverkningen skall anges.

1. Allmänna kännetecken för den färdiga produkten

Vissa undersökningar med avseende på produktens allmänna kännetecken skall ingå i kontrollen av den färdiga produkten även om de utförts under tillverkningsprocessens gång.

Dessa undersökningar skall i tillämpliga fall avse kontroll av genomsnittlig massa med största tillåtna avvikelser, mekaniska, fysikaliska, kemiska eller mikrobiologiska undersökningar, fysikaliska kännetecken som densitet, pH, brytningsindex etc. För vart och ett av dessa kännetecken skall den sökande ange de specifikationer och toleransgränser som gäller i varje särskilt fall.

2. Identifiering och haltbestämning av den eller de aktiva substanserna.

För alla slag av undersökningar skall beskrivningen av teknikerna för analysen av den färdiga produkten vara så detaljerad att en kontrollundersökning med samma metoder kan utföras utan att ytterligare upplysningar krävs.

Bestämningen av den, eller de aktiva substansernas biologiska aktivitet skall utföras antingen på ett representativt prov från tillverkningsatsen eller genom att ett antal doseringsenheter analyseras individuellt.

Om så är nödvändigt skall även ett särskilt identifieringstest utföras.

I vissa undantagsfall då en haltbestämning av aktiva substanser som ingår i stort antal eller föreligger i ringa mängd skulle kräva mycket komplicerade undersökningar, något som skulle vara svårt att genomföra för alla tillverkningsatser, kan haltbestämning av en eller flera aktiva substanser i slutprodukter utelämnas på det uttryckliga villkoret att sådana analyser utförs på mellansteg i ett så sent skede som möjligt i tillverkningsprocessen. Detta undantag får inte utsträckas till att omfatta karakteriseringen av ifrågakvarande substanser. Detta förenklade tillvägagångssätt skall kompletteras med en metod för kvantitativ bestämning som möjliggör för den behöriga myndigheten att försäkra sig om att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets sammansättning överensstämmer med den uppgivna specifikationen efter det att det har börjat säljas.

3. Identifiering och haltbestämning av adjuvans

I den utsträckning lämpliga undersökningsmetoder finns skall adjuvansens och dess beståndsdelars art och mängd kontrolleras i den färdiga produkten.

4. Identifiering och kvantitativ bestämning av hjälpämnen

Så långt det är möjligt skall hjälpämnen åtminstone underkastas identitetsbestämningar.

Den undersökningsmetod som föreslås för identifiering av färgämnen måste kunna göra det möjligt att kontrollera att dessa ämnen är tillåtna enligt listan som återfinns i bilagan till direktiv 78/25/EEG.

En kontroll på högsta och lägsta tillåtna gränsvärde är obligatorisk för konserveringsmedel. En kontroll på det högsta tillåtna gränsvärdet är obligatorisk för varje annan hjälpsubstans som kan antas ge ogynnsam reaktion.

5. Tester på oskadlighet

Oberoende av resultaten av undersökningar som inrapporterats enligt del 7 i denna bilaga skall upplysningar om tester på oskadlighet inlämnas. Dessa tester skall lämpligen vara undersökningar av överdosering som utförts på åtminstone en av de känsligaste djurarter läkemedlet är avsett för och minst via den rekommenderade administreringsväg som innebär det största risktagandet.

6. Kontroll av sterilitet och renhet

Lämpliga undersökningar för att styrka frånvaro av kontaminering av främmande agens eller andra substanser skall utföras och vara anpassade till det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets art och tillverkningsmetoden och -betingelserna.

7. Inaktivering

I tillämpliga fall skall en kontrollundersökning av inaktiveringen utföras på produkten i dess slutliga behållare.

8. Kvarvarande fuktighet

Varje sats av en frystorkad produkt skall kontrolleras med avseende på kvarvarande fuktighet.

▼B**9. Konstanta egenskaper för tillverkningsvatserna**

För att säkerställa att produktens effekt inte varierar mellan tillverkningsvatserna och för att styrka att produkten motsvarar specifikationerna skall styrketester, som bygger på *in vitro*- eller *in vivo*-metoder och utnyttjar lämpligt referensmaterial om sådant finns tillgängligt, utföras på varje färdigt parti eller varje sats av den färdiga produkten, varvid lämpliga säkerhetsmarginaler skall tillämpas. I exceptionella fall får styrkeundersökning utföras på ett mellansteg i ett så sent skede som möjligt av tillverkningsprocessen.

G. HÅLLBARHETSUNDERSÖKNINGAR

De uppgifter och den dokumentation som enligt artikel 12.3 f och 12.3 i måste åtfölja ansökan om godkännande för försäljning skall uppfylla följande krav.

En redogörelse skall lämnas över de undersökningar som utförts för att styrka den hållbarhetstid som föreslås av den sökande. Dessa undersökningar skall alltid vara realtidsundersökningar. De skall utföras på ett tillräckligt stort antal satser som tillverkats med den beskrivna tillverkningsprocessen och på produkter som förvaras i slutliga behållare. I dessa undersökningar skall ingå biologiska och fysikalisk-kemiska hållbarhetstester.

I redovisningen av slutsatserna skall analysresultaten ingå och dessa skall stödja den föreslagna hållbarhetstiden vid alla föreslagna lagringsförhållanden.

Då det gäller produkter som administreras uppblandade i fodret skall även nödvändig information lämnas om produktens hållbarhetstid i olika uppblandningsstadier om blandningen sker enligt tillverkarens anvisningar.

Om en slutprodukt måste färdigställas innan den administreras skall uppgifter lämnas om den föreslagna hållbarhetstiden för produkten efter det att den färdigställts enligt anvisningarna. Uppgifter till stöd för den föreslagna hållbarhetstiden för den färdigställda produkten skall lämnas.

*DEL 7***Test på oskadlighet****A. INLEDNING**

1. Testerna på oskadlighet skall visa de potentiella risker med det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet som kan uppstå vid den föreslagna användningen på djur. Dessa risker skall utvärderas i relation till produktens potentiella värde.

Då immunologiska veterinärmedicinska läkemedel består av levande organismer, särskilt sådana som kan spridas av vaccinerade djur, skall en bedömning göras av den potentiella risken för ovaccinerade djur av samma art eller för annan djurart som kan komma att exponeras.

2. De särskilda uppgifter och dokument som enligt artiklarna 12.3 j och 13.1 måste åtfölja en ansökan om godkännande för försäljning skall motsvara kraven i avsnitt B.
3. Medlemsstaterna skall säkerställa att laboratorieförsöken utförs i enlighet med de principer för god laboratoriesed som fastställts i direktiv 87/18/EEG och 88/320/EEG.

B. ALLMÄNNA KRAV

1. Testerna på oskadlighet skall utföras på den djurart läkemedlet är avsett för.
2. Den dosering som skall användas är den mängd av produkten som föreslås som rekommenderad dos och som innehåller den högsta titer eller styrka som ansökan gäller.
3. Det prov som används vid oskadlighetstesterna skall tas från en eller flera tillverkningsvatser som framställts med den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning.

C. LABORATORIEFÖRSÖK**1. Oskadlighet vid administrering av en dos**

Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet skall administreras i rekommenderad dos och via varje rekommenderad administreringsväg till djur av samtliga arter och kategorier som det är avsett att användas på. Djuren skall observeras och undersökas med avseende på tecken på systemiska och lokala reaktioner. I tillämpliga fall skall även detaljerade makroskopiska och mikroskopiska *post mortem*-undersökningar av injek-

▼B

tionsstället ingå. Andra objektiva kriterier skall registreras, som t.ex. rektaltemperatur och prestationsmätningar.

Djuren skall observeras och undersökas till dess att inga reaktioner längre kan förväntas, dock i samtliga fall under minst fjorton dagar efter administreringen.

2. **Oskadlighet vid administrering av en överdos**

En överdos av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet skall administreras via varje rekommenderad administreringsväg till djur som tillhör den känsligaste kategorin av den djurart läkemedlet är avsett för. Djuren skall observeras och undersökas med avseende på tecken på systemiska och lokala reaktioner. Andra objektiva kriterier skall registreras, som t.ex. rektaltemperatur och prestationsmätningar.

Djuren skall observeras och undersökas under minst fjorton dagar efter administreringen.

3. **Oskadlighet vid upprepad administrering av en dos**

Upprepad administrering av en dos kan krävas för att upptäcka eventuella biverkningar som orsakas av sådan administrering. Sådana undersökningar skall utföras på den känsligaste kategorin av den djurart läkemedlet är avsett för via rekommenderad administreringsväg.

Djuren skall observeras och undersökas under minst fjorton dagar efter den sista administreringen med avseende på tecken på systemiska och lokala reaktioner. Andra objektiva kriterier skall registreras, som t.ex. rektaltemperatur och prestationsmätningar.

4. **Undersökning av fortplantningsförmågan**

Undersökning av fortplantningsförmågan skall övervägas om uppgifter tyder på att det utgångsmaterial som används vid framställning av produkten kan utgöra en potentiell riskfaktor. Hannars samt icke-dräktiga och dräktiga honors fortplantningsförmåga skall undersökas vid rekommenderad dosering via varje rekommenderad administreringsväg. Dessutom skall skadliga effekter på avkomman, samt även teratogena och abortframkallande effekter, undersökas.

Detta slag av studier kan ingå som en del av de studier av oskadlighet som beskrivs i punkt 1.

5. **Undersökning av immunfunktionerna**

Om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet skulle kunna påverka det vaccinerade djurets eller dess avkommas immunsvaret negativt skall lämpliga undersökningar av immunfunktionerna utföras.

6. **Särskilda krav för levande vaccin**

6.1 *Spridning av vaccinstammen*

Spridning av vaccinstammen från vaccinerade till ovaccinerade djur av den djurart som läkemedlet är avsett för skall undersökas med avseende på den administreringsväg som mest sannolikt kan medföra spridning. Dessutom kan det vara nödvändigt att undersöka spridning till djurarter som läkemedlet inte är avsett för men som kan vara i hög grad mottagliga för en levande vaccinstam.

6.2 *Spridning i det vaccinerade djuret*

Fekalier, urin, mjölk, ägg samt orala, nasala och övriga sekret skall undersökas i syfte att spåra eventuell förekomst av organismen. Dessutom kan det krävas studier av vaccinstammens spridning i kroppen med särskilt avseende på de replikationsställen som organismen föredrar. Sådana studier måste företas då det gäller levande vaccin mot väl etablerade zoonoser hos livsmedelsproducerande djur.

6.3 *Återgång till virulens hos försvagade vaccin*

Återgång till virulens skall undersökas på material från den minst försvagade spridningsnivån mellan ursprungsinokulatet och den färdiga produkten. Den inledande vaccineringen skall ske via den rekommenderade administreringsväg som mest sannolikt medför återgång till virulens. Minst fem på varandra följande spridningar av vaccinet i djur av den djurart som läkemedlet är avsett för skall företas. Om detta inte är tekniskt möjligt på grund av att organismen inte förmår reproducera sig i tillräcklig utsträckning skall så många spridningar som möjligt företas på den djurart som läkemedlet är avsett för. Om så är nödvändigt kan *in vitro*-spridning av organismen genomföras mellan *in vivo*-spridningar. Spridningarna skall företas via den administreringsväg som mest sannolikt kan leda till återgång till virulens.

▼B6.4 *Vaccinstammens biologiska egenskaper*

Andra undersökningar kan vara nödvändiga för att så noggrant som möjligt fastställa vaccinstammens inneboende biologiska egenskaper (t.ex. neurotropism).

6.5 *Rekombinering eller genomvariation hos vaccinstammar*

Möjligheten till rekombinering eller genomvariation med fältstammar och andra stammar skall behandlas.

7. **Undersökningar med avseende på restprodukter**

I fråga om immunologiska veterinärmedicinska läkemedel är det normalt inte nödvändigt att företa undersökningar med avseende på restprodukter. Om adjuvans och/eller konserveringsmedel används vid framställningen av det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet skall dock möjligheten av att restprodukter kan finnas kvar i livsmedel beaktas. Om så är nödvändigt skall sådana restprodukters verkan undersökas. Då det gäller levande vaccin mot zoonoser kan dessutom en bestämning av restprodukter på injektionsstället krävas förutom de undersökningar som beskrivs i punkt 6.2.

Ett förslag till läkemedelsfri tid skall lämnas och dennas lämplighet skall bedömas mot bakgrund av de eventuella restproduktundersökningar som har genomförts.

8. **Interaktioner**

Om kända interaktioner med andra produkter förekommer skall dessa anges.

D. FÄLTSTUDIER

Resultaten av laboratorieförsöken skall kompletteras med stödjande data från fältstudier, om inte undantag från detta kan motiveras.

E. EKOTOXICITET

Syftet med undersökningarna av immunologiska veterinärmedicinska läkemedels ekotoxicitet är att fastställa de potentiella skadliga effekter på miljön som användningen av produkten kan medföra och att påvisa eventuella förebyggande åtgärder som kan vara nödvändiga för att minska sådana risker.

En prövning av ekotoxiciteten skall vara obligatorisk vid samtliga ansökningar om försäljningstillstånd för immunologiska veterinärmedicinska läkemedel med undantag av ansökningar som inlämnas enligt artiklarna 12.3 j och 13.1.

Denna prövning skall normalt utföras i två etapper.

Den första etappen skall alltid genomföras. Försöksledaren skall bedöma i hur hög grad miljön potentiellt kan exponeras för produkten, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter med beaktande av

- vilken djurart läkemedlet är avsett för och det föreslagna användningssättet (till exempel massmedicinering eller medicinering av enstaka djur),
- administreringsätt, särskilt i vilken utsträckning det är troligt att produkten direkt kan komma att tillföras ekosystemen,
- den exkretion som kan ske av produkten, dess aktiva substanser eller relevanta metaboliter i miljön genom de djur som behandlats och produktens beständighet i sådana exkrement,
- oskadliggörande av oanvända produkter eller avfallsprodukter.

Om de slutsatser som den första etappen leder fram till visar på att en miljöexponering kan komma att ske av produkten skall den sökande fortsätta med den andra etappen och bedöma produktens potentiella ekotoxicitet. I detta syfte skall han beakta i vilken omfattning och under hur lång tid miljön kommer att exponeras för produkten samt den information om föreningens fysikaliska, kemiska, farmakologiska och/eller toxikologiska egenskaper som framkommit under de övriga prövningar och försök som krävs i detta direktiv. Om så är nödvändigt, skall ytterligare undersökningar företas om produktens miljöpåverkan (på mark, vatten, luft, akvatiska system och organismer som läkemedlet inte är avsett för).

Dessa ytterligare undersökningar skall utföras enligt de försöksplaner som fastställts i bilaga 5 till direktiv 67/548/EEG, eller, om ett slutstadium inte utreds tillfredsställande genom dessa försöksplaner, enligt andra internationellt erkända försöksplaner för det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet och/eller dess aktiva substanser och/eller de utsöndrade metaboliterna efter vad som är tillämpligt i varje enskilt fall. Vilka undersökningar som skall göras och i vilket antal samt kriterierna för utvärderingen skall vara beroende av aktuell vetenskaplig kunskap vid tiden för ansökan.

▼B

DEL 8

Undersökningar av läkemedlets effekt

A. INLEDNING

1. Syftet med de undersökningar som beskrivs i denna del är att styrka eller bekräfta det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets effekt. Allt som den sökande hävdar i fråga om produktens egenskaper, effekt och användningsområde skall kunna stödjas fullt ut genom resultaten av särskilda prövningar som ingår i ansökningshandlingarna för försäljningstillståndet.
2. De särskilda uppgifter och dokument som enligt artiklarna 12.3 j och 13.1 måste åtfölja ansökningar om försäljningstillstånd skall utformas enligt följande föreskrifter.
3. Alla veterinärmedicinska kliniska prövningar skall utföras enligt en fullständig och detaljerad försöksplan som skall redovisas skriftligt innan prövningen påbörjas. Försöksdjurens välbefinnande skall stå under tillsyn av veterinär och beaktas fullt ut varje gång en försöksplan utarbetas och under hela den tid prövningen pågår.

I förväg upprättade, systematiska och skriftligt redovisade metoder skall krävas för organisation, genomförande, datainsamling, dokumentation och kontroll av de kliniska prövningarna.

4. Ingen prövning får påbörjas utan att ägaren till de djur som skall användas vid prövningen efter att ha fått fullständig information har lämnat sitt medgivande, vilket skall dokumenteras. Särskilt skall djurägaren skriftligt informeras om följderna av att djuren deltar i prövningen för det fortsatta handhavandet av djuren eller för livsmedel från behandlade djur. En kopia av detta meddelande, kontrasterad av djurägaren med angivande av datum skall ingå i dokumentationen för prövningen.
5. Såvida inte prövningen genomförs som blindprov skall bestämmelserna i artiklarna 58, 59 och 60 om märkning av veterinärmedicinska produkter tillämpas analogiskt på beredningar som är avsedda att användas vid veterinärmedicinska kliniska prövningar. I samtliga fall skall texten "får endast användas vid veterinärmedicinska kliniska prövningar" förekomma i märkningen på framträdande plats och med outplånlig skrift.

B. ALLMÄNNA KRAV

1. Valet av vaccinstammar skall vara motiverat med stöd av epizootologiska data.
2. Laboratorieundersökningar av läkemedlets effekt skall vara kontrollerade försök i vilka en kontrollgrupp med obehandlade djur ingår.

Normalt skall sådana försök stödjas av fältförsök som också omfattar en kontrollgrupp med obehandlade djur.

Alla försök skall beskrivas så ingående att kontrollförsök skall kunna utföras på begäran av de behöriga myndigheterna. Försöksledaren skall validera alla tekniker som används. Samtliga resultat skall redovisas med största möjliga exakthet.

Samtliga resultat, såväl gynnsamma som ogynnsamma, skall redovisas.

3. Det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets effekt skall styrkas för varje kategori av varje djurart som läkemedlet är avsett för och för vilken vaccination rekommenderas samt via varje rekommenderad administreringsväg med den föreslagna tidsplanen för administreringen. En tillfredsställande bedömning skall göras av den påverkan passivt förvärvade och från moder till foster överförda antikroppar kan utöva på vaccinetts effekt. Alla uppgifter om skyddets etablering och varaktighet skall stödjas av försöksresultat.
4. Effekten hos varje beståndsdel i multivalenta och kombinerade immunologiska veterinärmedicinska läkemedel skall styrkas. Om det rekommenderas att produkten administreras i kombination eller samtidigt med ett annat veterinärmedicinskt läkemedel skall det kunna styrkas att läkemedlen är kompatibla.
5. Då produkten ingår i ett vaccinationsprogram som rekommenderas av den sökande skall denne alltid styrka produktens promotor- eller boostereffekt eller dess bidrag till det sammantagna vaccinationsprogrammets effekt.
6. Den dosering som skall användas är den mängd av produkten som föreslås som rekommenderad dos och som innehåller den högsta titer eller styrka som ansökan gäller.

▼B

7. De prover som används vid undersökningarna av läkemedlets effekt skall tas från en eller flera tillverkningsstaser som framställts med den tillverkningsprocess som beskrivs i ansökan om godkännande för försäljning.
8. Då det gäller immunologiska veterinärmedicinska diagnostika som skall administreras till djur skall den sökande ange hur reaktionerna på produkten skall tolkas.

C. LABORATORIEFÖRSÖK

1. Normalt skall påvisande av effekt ske under väl kontrollerade laboratorieförhållanden genom provokationsprov efter det att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till den djurart som läkemedlet är avsett för under rekommenderade användningsbetingelser. Så långt möjligt skall förhållandena vid provokationsprovet efterlikna de naturliga infektionsbetingelserna i fråga om t.ex. mängden av provokationsorganismen och administreringsvägen för provokationen.
2. Om så är möjligt skall den immunmekanism (cellförmedlad/humoral, lokal/allmänna immunglobulinklasser) som igångsätts efter det att det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlet administrerats till djur som det är avsett för via den rekommenderade administreringsvägen specificeras och dokumenteras.

D. FÄLTSTUDIER

1. Resultaten av laboratorieförsöken skall kompletteras med stödande data från fältstudier, om inte undantag från detta kan motiveras.
2. Om effekten inte kan styrkas genom laboratorieförsök, kan resultat som utslutande uppnåtts vid fältstudier godtas.

*DEL 9***Särskilda uppgifter och dokument beträffande immunologiska veterinärmedicinska läkemedels oskadlighet och effekt****A. INLEDNING**

I dokumentationen om läkemedlets säkerhet och effekt skall, liksom i varje vetenskapligt arbete, ingå en inledning som definierar ämnet och anger vilka försök som har utförts enligt delarna 7 och 8 samt en sammanfattning med hänvisningar till publicerad litteratur. Om någon eller några av de prövningar och försök som anges i delarna 7 och 8 har utelämnats skall detta påpekas och motiveras.

B. LABORATORIEFÖRSÖK

Följande uppgifter skall lämnas om alla studier:

1. En sammanfattning.
2. Namnet på det organ som utförde studierna.
3. En detaljerad försöksplan som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts och innehåller uppgifter om t.ex. djurens art, ras eller stam, djurkategorier, varifrån de anskaffats, identifikationsuppgifter och antal, förvarings- och utfodringsbetingelser (bl.a. med uppgift om huruvida de var fria från eventuellt angivna antigener och/eller antikroppar, art och mängd av eventuella fodertillsatser), dosering, administreringsväg och tidsplan med datum för administreringen samt en beskrivning av de använda statistiska metoderna.
4. Uppgift om djuren i kontrollgruppen fick ett placebo preparat eller ingen behandling.
5. Samtliga individuella och generella observationer och erhållna resultat (med medelvärden och standardavvikelse), såväl gynnsamma som ogynnsamma. Data skall vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en kritisk utvärdering av resultaten oberoende av författarens tolkning av dem. Obearbetade data skall presenteras i tabellform. Till resultaten kan som förklaring eller illustration fögas reproduktioner av registreringar och mikrofotografier o.s.v.
6. De observerade biverkningar art, frekvens och varaktighet.
7. Antal djur som i förtid avskildes från studierna och orsakerna till detta.
8. En statistisk resultatanalys, när försöksprogrammet motiverar detta, samt datavarians.
9. Eventuell förekomst av tillstötande sjukdomar och dessas förlopp.

▼B

10. Fullständiga uppgifter om läkemedel (vid sidan av det undersökta) som behövde administreras under undersökningstiden.
11. En objektiv diskussion av de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om produktens oskadlighet och effekt.

C. FÄLTSTUDIER

Upplysningarna om fältstudierna skall vara tillräckligt detaljerade för att möjliggöra en objektiv bedömning. Följande skall ingå:

1. En sammanfattning.
2. Den ansvarige forskarens namn, adress, befattning och kvalifikationer.
3. Tid och plats för administreringen samt djurägarens namn och adress.
4. Uppgifter i försöksplanen som beskriver de metoder, den apparatur och det material som använts samt bl.a. administreringsväg, tidsplan för administreringen, dosering, djurkategorier, observationstidens längd, serologisk respons och andra undersökningar som utfördes på djuren efter avslutad administrering.
5. Uppgift om djuren i kontrollgruppen fick ett placebopreparat eller ingen behandling.
6. Identifikationsuppgifter för de behandlade djuren samt för djuren i kontrollgruppen (kollektiva eller individuella, beroende på vad som är tillämpligt), som t.ex. djurarter, raser eller stammar, ålder, vikt, kön, fysiologisk status.
7. En kort beskrivning av uppfödning- och utfodringsmetoderna med uppgift om art och mängd av eventuella fodertillsatser.
8. Fullständiga upplysningar om observationer, prestationer och resultat (med medeltal och standardavvikelse). Individuella uppgifter skall anges om tester eller mätningar har utförts på individuella djur.
9. Samtliga observationer som gjorts och samtliga resultat från studierna, såväl gynnsamma som ogynnsamma, med en fullständig redogörelse för observationerna och resultaten från de objektiva aktivitetstest som krävs för att utvärdera produkten. De tekniker som använts måste specificeras och signifikansen av eventuella resultatvariationer klargöras.
10. Effekten på djurens prestationer (t.ex. värpning, mjölkproduktion, fortplantningsförmåga).
11. Antal djur som i förtid avskildes från studierna och orsakerna till detta.
12. De observerade biverkningarnas art, frekvens och varaktighet.
13. Eventuell förekomst av tillstötande sjukdomar och dessas förlopp.
14. Fullständiga uppgifter om läkemedel (vid sidan av det undersökta) som administrerades antingen före eller samtidigt med den undersökta produkten eller under observationsperioden. Uppgifter om eventuella observerade interaktioner.
15. En objektiv diskussion av de erhållna resultaten som utmynnar i slutsatser om läkemedlets oskadlighet och effekt.

D. ALLMÄNNA SLUTSATSER

Allmänna slutsatser skall lämnas beträffande samtliga resultat av de prövningar och försök som utförts enligt delarna 7 och 8. De skall innefatta en objektiv diskussion av samtliga erhållna resultat och utmynna i ett slutomdöme om det immunologiska veterinärmedicinska läkemedlets oskadlighet och effekt.

E. LITTERATURHÄNVISNINGAR

De litteraturhänvisningar som upptas i den sammanfattning som nämns i avsnitt A skall innehålla fullständiga uppgifter.



BILAGA II

DEL A

**Upphävda direktiv och senare ändringar
(hänvisningar i artikel 96)**

- Rådets direktiv 81/851/EEG (EGT L 317, 6.11.1981, s. 1).
 Rådets direktiv 90/676/EEG (EGT L 373, 31.12.1990, s. 15).
 Rådets direktiv 90/677/EEG (EGT L 373, 31.12.1990, s. 26).
 Rådets direktiv 92/74/EEG (EGT L 297, 13.10.1992, s. 12).
 Rådets direktiv 93/40/EEG (EGT L 214, 24.8.1993, s. 31).
 Kommissionens direktiv 2000/37/EG (EGT L 139, 10.6.2000, s. 25).
 Rådets direktiv 81/852/EEG (EGT L 317, 6.11.1981, s. 16).
 Rådets direktiv 87/20/EEG (EGT L 15, 17.1.1987, s. 34).
 Rådets direktiv 92/18/EEG (EGT L 97, 10.4.1992, s. 1).
 Rådets direktiv 93/40/EEG.
 Kommissionen direktiv 1999/104/EG (EGT L 3, 6.1.2000, s. 18).

DEL B

**Tidsgränser för genomförande i nationell lagstiftning
(hänvisningar i artikel 96)**

Direktiv	Tidsgräns för genomförande
Direktiv 81/851/EEG	9 oktober 1983
Direktiv 81/852/EEG	9 oktober 1983
Direktiv 87/20/EEG	1 juli 1987
Direktiv 90/676/EEG	1 januari 1992
Direktiv 90/677/EEG	20 mars 1993
Direktiv 92/18/EEG	1 april 1993
Direktiv 92/74/EEG	31 december 1993
Direktiv 93/40/EEG	1 januari 1995
	1 januari 1998 (artikel 1.7)
Direktiv 1999/104/EG	1 januari 2000
Direktiv 2000/37/EG	5 december 2001

BILAGA III

JÄMFÖRELSETABELL

Delta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 1.1 och 1.2	artikel 1.1 och 1.2	artikel 1.1			
artikel 1.3		artikel 1.2 andra strecksatsen			
artikel 1.4	artikel 1.3	artikel 1.1			
artikel 1.5 och 1.6		artikel 1.2 tredje och fjärde strecksatserna			
artikel 1.7				artikel 1.2	
artikel 1.8					artikel 1
artikel 1.9		artikel 5 tredje stycket punkt 8			
artikel 1.10-1.16		artikel 42b första stycket			
artikel 1.17		artikel 50a.1 andra stycket			
artikel 1.18		artikel 16.1			
artikel 1.19		artikel 18.1 fotnot			
artikel 2		artikel 2.1			
artikel 3.1 första stycket		artikel 2.2 första strecksatsen			
artikel 3.1 andra stycket		artikel 2.3			
artikel 3.2				artikel 1.3	
artikel 3.3 och 3.4	artikel 1.4 och 1.5 och art 2.3	artikel 1.1			
artikel 3.5		artikel 2.2 tredje strecksatsen			

Delta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 3.6		artikel 1.4			
artikel 4.1				artikel 1.4	
artikel 4.2		artikel 3			
artikel 5		artikel 4.1 första stycket			
artikel 6		artikel 4.2 första stycket			
artikel 7		artikel 4.1 andra stycket			
artikel 8		artikel 4.1 tredje stycket			
artikel 9		artikel 4.3 första stycket			
artikel 10.1 och 10.2 första och andra styckena		artikel 4.4 första och andra styckena			
artikel 10.2 tredje stycket					artikel 2.1 andra stycket
artikel 11		artikel 4.4 tredje stycket			
artikel 12.1		artikel 5 första stycket			
artikel 12.2		artikel 5 andra stycket			
artikel 12.3 a-12.3 i		artikel 5 tredje stycket punkt 1-9	artikel 1 första stycket		
artikel 12.3 j		artikel 5 tredje stycket punkt 10 första stycket			
artikel 12.3 k-12.3 n		artikel 5 tredje stycket punkt 11-14			
artikel 13.1		artikel 5 tredje stycket punkt 10 andra stycket			
artikel 13.2			artikel 1 andra stycket		

Delta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 14		artikel 5a			
artikel 15.1		artikel 6			
artikel 15.2 och 15.3		artikel 7			
artikel 16					artikel 6
artikel 17.1					artikel 7.1
artikel 17.2					artikel 7.3
artikel 17.3					artikel 4 andra stycket
artikel 18					artikel 8
artikel 19					artikel 9
artikel 20 första stycket					artikel 2.3
artikel 20 andra stycket					artikel 9
artikel 21		artikel 8			
artikel 22		artikel 8a			
artikel 23		artikel 9			
artikel 24		artikel 10			
artikel 25		artikel 5b			
artikel 26.1 och 26.2		artikel 12			
artikel 26.3		artikel 15.2			
artikel 27.1		artikel 14.1 första stycket			
artikel 27.2		artikel 14.1 andra stycket			

Delta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 27.3		artikel 14.2			
artikel 27.4 och 27.5		artikel 14.3 och 14.4			
artikel 28		artikel 15.1			
artikel 29		artikel 13			
artikel 30		artikel 11			
artikel 31.1		artikel 16.1			
artikel 31.2		artikel 16.2	Artikel 2		
artikel 31.3		artikel 16.3			
artikel 32.1		artikel 17.3			
artikel 32.2		artikel 17.1			
artikel 32.3		artikel 17.2			
artikel 32.4		artikel 17.4			
artikel 33		artikel 18			
artikel 34		artikel 19			
artikel 35		artikel 20			
artikel 36		artikel 21			
artikel 37		artikel 22.1			
artikel 38		artikel 22.2, 22.3 och 22.4			
artikel 39		artikel 23			
artikel 40		artikel 23a			

Delta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 41		artikel 23b			
artikel 42		artikel 23c			
artikel 43		artikel 22.5			
artikel 44		artikel 24			
artikel 45		artikel 25			
artikel 46		artikel 26			
artikel 47		artikel 28.1			
artikel 48		artikel 28.2			
artikel 49		artikel 28.3			
artikel 50		artikel 27			
artikel 51		artikel 27a			
artikel 52		artikel 29			
artikel 53		artikel 31			
artikel 54		artikel 32			
artikel 55.1		artikel 30.1 första och andra stycket			
artikel 55.2		artikel 30.1 tredje stycket			
artikel 55.3		artikel 30.2			
artikel 56		artikel 33			
artikel 57					artikel 3

Detta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 58.1-58.3		artikel 43			
artikel 58.4		artikel 47			
artikel 59.1		artikel 44			
artikel 59.2		artikel 45			
artikel 59.3		artikel 47			
artikel 60		artikel 46			
artikel 61.1		artikel 48 första stycket			
artikel 61.2		artikel 48 andra stycket			
artikel 61.3		artikel 48 tredje stycket			
artikel 62		artikel 49 första stycket			
artikel 63		artikel 50			
artikel 64.1					artikel 2.2
artikel 64.2					artikel 7.2
artikel 65.1		artikel 50a.1 första och tredje styckena			
artikel 65.2, 65.3 och 65.4		artikel 50a.2, 50a.3 och 50a.4			
artikel 66		artikel 50b			
artikel 67		artikel 4.3 tredje stycket			
artikel 68		artikel 1.5			
artikel 69		artikel 50c			

Delta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 70		artikel 4.5			
artikel 71				artikel 4	
artikel 72		artikel 42e			
artikel 73		artikel 42a			
artikel 74		artikel 42c			
artikel 75		artikel 42d			
artikel 76		artikel 42f			
artikel 77.1		artikel 42g			
artikel 77.2		artikel 42b andra stycket			
artikel 78		artikel 42h			
artikel 79		artikel 42i			
artikel 80.1		artikel 34 första och andra styckena			
artikel 80.2				artikel 3.1	
artikel 80.3		artikel 34 tredje stycket			
artikel 81.1		artikel 35			
artikel 81.2				artikel 3.2	
artikel 82				artikel 3.3	
artikel 83		artikel 36			
artikel 84		artikel 37			

Detta direktiv	Direktiv 65/65/EEG	Direktiv 81/851/EEG	Direktiv 81/852/EEG	Direktiv 90/677/EEG	Direktiv 92/74/EEG
artikel 85		artikel 38			
artikel 86					artikel 4 första stycket
artikel 87		artikel 38a			
artikel 88			artikel 2a		
artikel 89		artikel 42j	artikel 2b		
artikel 90		artikel 39			
artikel 91		artikel 42			
artikel 92					artikel 5
artikel 93		artikel 24a			
artikel 94		artiklarna 40, 41 och 49 andra stycket			
artikel 95		artikel 4.2 andra stycket			
artikel 96	—	—	—	—	—
artikel 97	—	—	—	—	—
artikel 98	—	—	—	—	—
bilaga 1			bilaga		
bilaga 2	—	—	—	—	—
bilaga 3	—	—	—	—	—